

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1526

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Marion CORFMAT**

le 06 avril 2023

**Infections fongiques invasives chez les patients atteints de  
syndromes myélodysplasiques et de leucémies aiguës myéloïdes  
traités par Azacitidine : incidence, facteurs de risque et  
caractéristiques**

Directeur de thèse : Dr Karen DELAVIGNE

**JURY**

Madame le Professeur Odile Rauzy  
Madame le Docteur Karen Delavigne  
Monsieur le Docteur Thibault Comont  
Madame le Docteur Sarah Bertoli  
Madame le Docteur Lucie Lelièvre

Président  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Suppléant



# REMERCIEMENTS

## **Aux membres du jury,**

*Au Professeur Odile Rauzy,*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et de présider mon jury. Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez, notamment en m'accueillant dans votre service.

*Au Dr Karen Delavigne,*

Merci pour ton implication dans ce projet. Tu as su me redonner confiance en mon travail et lui redonner du sens dans les moments les plus difficiles. Je suis tellement admirative de ton calme et de ta patience... qui m'ont servi d'anxiolytiques lors de ces dernières heures de travail! Je suis heureuse de travailler à nouveau à tes côtés. En espérant que les prochains samedis soirs en ta compagnie auront lieu dans un contexte différent!

*Au Dr Thibault Comont,*

Merci pour ton accompagnement tout au long de mon internat, et pour tous ces projets réalisés... même si ma carrière à la télévision n'aura duré qu'un quart d'heure! Ton implication dans la recherche m'impressionnera toujours. C'est un plaisir de revenir travailler à tes côtés.

*Au Dr Sarah Bertoli,*

Je suis honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury. Je vous remercie pour votre aide précieuse dans mon travail. Au plaisir de travailler avec vous dans le futur.

*Au Dr Lucie Lelièvre,*

Tu me fais l'honneur de faire partie de mon jury et d'évaluer mon travail. Ton soutien m'a été très important lors de mes premiers pas en tant qu'interne, en particulier lors de mes premiers moments de doute. Ton humanité, ta simplicité et ta gaieté m'ont servi de modèle, me donnant envie d'avancer et de persévérer dans ma profession.

## **A toutes les autres personnes qui ont rendu ce travail possible,**

Merci à Mathilde Morisseau et Amélie Lusque pour toute la partie statistique, merci infiniment pour votre disponibilité et réactivité !

Merci aux ARC et aux pharmaciens de l'IUCT pour leur aide précieuse dans mon recueil de données.

Merci aussi aux médecins généralistes et secrétaires qui m'ont aidé activement dans la pêche aux infos...!

## **Merci à toutes les personnes rencontrées lors de mes différents stages :**

Créer et entretenir une bonne relation avec mes collègues, internes, médecins, infirmier(e)s, aide-soignant(e)s, secrétaires ou ASH, me tient énormément à cœur. Au-delà de rendre le quotidien plus plaisant et de travailler dans la bonne humeur, cela m'a permis de faire de très belles rencontres...

Merci à la formidable équipe du SMIT, qui m'a chouchouté à mes débuts, et que j'ai la chance de croiser encore de temps en temps autour d'un verre.

Merci à l'équipe de médecine interne de l'Oncopole, cet été 2019 restera pour moi l'été du coup de foudre, tant sur le plan personnel (oups) que professionnel. Hâte de travailler de nouveau avec vous.

Merci à l'équipe de médecine interne de Ranguel, où j'ai acquis des connaissances qui resteront gravées à jamais... et où j'ai pu apprendre à mes successeurs la différence entre un sacrum et un os iliaque!

Merci à l'équipe de médecine interne de Purpan, où j'ai rencontré la fantastique team "LE Cohue Bolluc \*\*\*\*\*" et expérimenté les dépaysants voyages à la CRIM. "C'était une belle histoire" que l'on retiendra...

Merci à l'équipe de pneumologie de Larrey, au sein de laquelle j'ai été si bien accueillie, et où j'ai assisté à ces impressionnantes RCP PID qui m'ont tout de suite réconcilié avec la spécialité.

Merci à l'équipe de dermatologie de Larrey, où les visites sont petit à petit devenues un "jeu d'enfant", hum si vous voyez ce que j'veux dire...

Merci à l'équipe de médecine interne de Joseph Ducuing, tellement simple et humaine. Laser game, escape game et sonneries de téléphone resteront gravés dans ma mémoire.

Merci à l'équipe de néphrologie, merci à la team de choc "Dacc\*\*internes". Je ne pensais pas qu'on pouvait apprendre autant de choses (et dire autant de conneries...) en si peu de temps.

Merci à l'équipe de médecine interne d'Albi, pour votre grand soutien et compréhension durant ces derniers mois... bon et puis pour votre humour aussi.

Une attention particulière à mon fabuleux Jon, à la fois co-interne, coloc et avant tout, ami. Une autre au phénomène Zadro, dont j'ai eu droit à une double dose pendant cet internat... et comme on dit, jamais deux sans trois!

## **A mes amis,**

A mes merveilleux amis girondins, l'unique et irremplaçable "PEC crew", qui a su me divertir et me changer les idées lors de tous ces week end et soirées. Je ne me lasse pas de vous. Ne changez rien.

A la magnifique team expatriée à Toulouse, les lélés, daw\*\*d, niloc, manon, siméon, morgane. A la Frez et ses merveilleux amis.

A ma lumineuse et si chère Léa, depuis tant d'années, quel bonheur de traverser tout ça à tes côtés...

Aux tupp, pourvu que cette belle amitié dure et vivement le prochain week-end, cette fois-ci vous allez avoir affaire à moi.

A mes merveilleux colocs, les anciens, les nouveaux, merci pour toutes ces petites paillettes dans mon quotidien, et pour votre soutien durant ces derniers mois.

A Nem's et Valou, mes presque colocs, qui ont dû subir mes sautes d'humeur ces derniers mois... Aux précieux futurs moments passés avec vous.

## **A ma famille,**

A mes grands-parents chéris d'amour, à mes oncles et tantes, à mes couzinzins et mes cousinettes. Heureusement qu'on ne choisit pas sa famille et que je suis tombée sur vous.

A mes parents, les meilleurs du monde, merci pour ce débordement d'amour et ce terrible soutien depuis toujours. Votre baby doc vous aime tellement.

A toi Pauline, ma magnifique sœur, dont je suis en perpétuelle admiration. Merci d'avoir hérité de la même folie que moi et vivement les prochains moments passés avec toi et ton Max.

A ma quasi-tout-comme belle famille, merci pour votre chaleureux soutien et tous ces réconfortants dimanches soirs passés en votre joyeuse compagnie.

Et puis à toi, Clément, le plus beau cadeau de mon internat. Merci pour ton soutien, ton aide, ta patience, merci pour ton amour, pour tous ces moments passés et à venir... je ne m'en lasserai jamais. Merci pour tout.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1. LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>7</b>
<b>2. INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
2.1. Contexte	9
2.1.1 Les syndromes myélodysplasiques	9
2.1.2. Les agents hypométhylants	11
2.1.3. Les infections fongiques invasives	13
2.2. Justification	17
2.3. Objectifs principal et secondaires	19
<b>3. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>20</b>
3.1. Population de l'étude	20
Critères d'inclusion	20
Critères d'exclusion	20
Définitions des cas (IFI)	21
3.2. Recueil de données	21
3.2.1. Caractéristiques des patients	21
3.2.2. Définitions	22
3.3. Analyse statistique	24
<b>4. RÉSULTATS</b>	<b>25</b>
4.1. Caractéristiques de la population à l'étude	26
4.1.1. Caractéristiques des patients	26
4.1.2. Caractéristiques des hémopathies	27
4.1.3. Neutropénie	29
4.1.4. Cycles d'AZA et réponse au traitement	30
4.2. Incidence des IFI	31
4.3. Caractéristiques des cas d'IFI	32
4.3.1. Caractéristiques des patients	32
4.3.2. Caractéristiques des hémopathies	32
4.3.3. Caractéristiques des IFI	34
Cas d'API	34
• Caractéristiques diagnostiques	34
• Traitement des API	37
• Evolution	38
• Prophylaxie secondaire	38
Cas de mucormycoses	39
Cas de candidémie	41
4.4. Facteurs de risque des IFI	44
4.5. Impact des IFI sur la survie	46
4.6. Analyses de survie	47
Survie sans progression	47
Survie globale	49
IFI et risque de récurrence/décès	51
<b>5. DISCUSSION ET COMPARAISON A LA LITTERATURE</b>	<b>52</b>

<b>6. CONCLUSION</b>	<b>57</b>
<b>7. RÉFÉRENCES</b>	<b>58</b>
<b>8. ANNEXES</b>	<b>62</b>

# 1. LISTE DES ABREVIATIONS

API	Aspergillose Pulmonaire invasive
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASE	Agents stimulants l'érythropoïèse
AZA	Azacitidine
BCL-2	B-cell lymphoma 2
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CGR	Concentrés de globules rouges
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPSS	CMML-specific prognostic scoring system
CSH	Cellule souche hématopoïétique
DNMT	ADN méthyltransférases
ECBC	Examen cytbactériologique des crachats
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
ELN	European LeukemiaNet
EORTC/MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group
FAB	Franco-Américano-Britannique
FISH	Hybridation fluorescente in situ
HR	Hazard Ratio
IDH 1 et 2	Isocitrate déshydrogénase 1 et 2
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFI	Infection fongique invasive
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
IWG	International Working Group
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LBA	Lavage bronchoalvéolaire
LMMC	Leucémie myélomonocytaire chronique
MRC	Medical Research Council
PCA	Polychondrite chronique atrophiante
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNN	Polynucléaires neutrophiles

RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RGPD	Règlement général de la protection des données
SMD	Syndrome myélodysplasique
SMD-EB1	SMD avec excès de blastes 1
SMD EB2	SMD avec excès de blastes 2
SMD-MLD	SMD avec dysplasie multilignée
SMD-SC	SMD avec sidéoblastes en couronne
SMD-SLD	SMD avec dysplasie unilignée
SMD-U	SMD inclassable



## 2. INTRODUCTION

### 2.1. Contexte

#### 2.1.1 Les syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe d'hémopathies malignes secondaires à des anomalies clonales de la cellule souche hématopoïétique (CSH). Ces anomalies sont responsables d'une dysplasie des progéniteurs hématopoïétiques, ce qui conduit à une hématopoïèse inefficace et des cytopénies. Il existe un risque de progression vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

L'incidence des SMD dans la population générale se situe entre 2,5-4,5 pour 100 000 habitants. Cette incidence augmente avec l'âge pour atteindre des taux supérieurs à 20 voire à 100 pour 100 000 habitants dans certaines études chez les patients âgés de plus de 70 ans. Les personnes de sexe masculin sont un peu plus atteintes que celles de sexe féminin avec un facteur à 1,3-1,8(1,2).

Certains facteurs de risque ont été identifiés comme l'exposition à des toxines environnementales, par exemple au benzène, à certains solvants ou pesticides.

De manière plus évidente, l'exposition antérieure à de la radiothérapie ou à de la chimiothérapie tels que les agents alkylants ou les inhibiteurs des topoisomérases II, est responsable de 10 à 20% des SMD(3,4). Ces SMD sont qualifiés de "secondaires" (ou t-MDS pour "therapy-related myelodysplastic syndrome") et représentent une entité à part entière dans la classification, du fait d'un profil cytogénétique et d'un pronostic différents(5).

Le diagnostic de SMD est suspecté le plus souvent devant la présence d'une cytopénie, en particulier une anémie arégénérative, et est confirmé par la réalisation du myélogramme.

La classification OMS de 2016 sépare les SMD en différents sous-types, selon le nombre de lignées dysplasiques, le pourcentage de blastes médullaires, le pourcentage de sidéroblastes en couronnes et la présence de certaines anomalies cytogénétiques :

- SMD avec dysplasie unilignée (SMD-SLD)
- SMD avec dysplasie multilignée (SMD-MLD)
- SMD avec sidéroblastes en couronne (SMD-SC)
- SMD avec excès de blastes 1 (SMD-EB1)

- SMD avec excès de blastes 2 (SMD-EB2)
- SMD avec délétion 5q isolée
- SMD inclassable (SMD-U)

Une à trois lignées hématopoïétiques peuvent être atteintes. La dysplasie est définie par un pourcentage de cellules dysplasiques supérieur ou égal à 10% sur au moins une lignée. Les SMD-SC sont définis par un taux de sidéroblastes en couronne dans la moelle supérieur ou égal à 15% (ou 5% si présence de la mutation SF3B1). Les SMD-EB1 sont définis par la présence d'un taux de blastes médullaires entre 5 et 9% et les SMD-EB2 par un taux entre 10 et 19%. Au-delà de ce pourcentage, on parle de LAM (5)(Tableau A1 en annexe).

Les avancées dans le domaine de la recherche ont permis une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la genèse des SMD tels que le dysfonctionnement des CSH, le rôle du microenvironnement et du système immunitaire/inflammatoire mais également l'acquisition de mutations au fil du temps(6). La recherche d'anomalie cytogénétique, par la réalisation du caryotype ou de l'hybridation fluorescente in situ (FISH), a une place majeure dans la prise en charge des SMD, sur le plan pronostique et thérapeutique. Plus récemment, la recherche de mutation génétique par biologie moléculaire prend une place progressivement croissante, avec là aussi un intérêt pronostique, thérapeutique mais également utilisée pour le diagnostic ou le suivi de l'hémopathie(7).

Le Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) est un score à visée pronostique, qui prend en compte le nombre et la profondeur des cytopénies, le pourcentage de blastes médullaires et le type d'anomalies cytogénétiques. Les SMD sont ainsi classés en différentes catégories de risque, de très faible à très haut risque, avec une médiane de survie et un risque de transformation en LAM variables selon la catégorie(8)(Tableau A2 et Figure A1 en annexe).

Au-delà de son intérêt pronostique, le score IPSS-R permet de guider la prise en charge thérapeutique, conduisant à une proposition de traitements très différents en termes d'intensité et de mécanisme d'action.

En effet, le traitement des SMD de faible risque s'appuiera davantage sur la correction des cytopénies (support transfusionnel seul) ou alors ciblera la production/maturation des cellules, comme par exemple par l'administration d'agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), ou de molécules telles que le Lenalidomide ou le Luspatercept(9).

Le traitement des SMD de haut risque, quant à lui, ciblera directement le clone ou le microenvironnement tumoral. La réalisation d'une allogreffe de CSH reste le seul moyen d'obtenir une rémission de la maladie. Cependant, il s'agit d'un traitement pourvoyeur de

lourds effets indésirables et est donc peu adapté aux patients âgés ou présentant d'importantes comorbidités.

Les agents hypométhylants, dont fait partie le 5-Azacitidine (AZA), sont des chimiothérapies de faible intensité qui sont mieux tolérées et peuvent être plus facilement utilisées dans cette population-là. En comparaison à des soins de supports seuls ou à une chimiothérapie "conventionnelle", la survie de ces patients est améliorée, du fait d'une diminution des cytopénies et d'une transformation en LAM retardée. Fenaux et al. rapportaient une réponse positive à l'AZA dans 29% des cas, et une survie globale de 51% à 2 ans (contre 26% pour la prise en charge "conventionnelle") (10).

Enfin, l'identification de mutations génétiques en biologie moléculaire ont permis de développer un certain nombre de thérapies ciblées telles que les inhibiteurs d'isocitrate déshydrogénase (IDH1 et IDH2), les inhibiteurs de B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) ou encore des traitements ciblant la mutation TP53(11). Ces traitements, qu'ils soient en association ou non avec l'AZA, sont en cours d'essai voire ont déjà obtenu une AMM pour certains.

### **2.1.2. Les agents hypométhylants**

La méthylation de l'ADN est un mécanisme épigénétique permettant une régulation des gènes et une stabilité génomique. Ce phénomène a un rôle majeur dans l'embryogenèse, dans la différenciation hématopoïétique mais également dans la carcinogénèse. La méthylation est assurée par des enzymes appelées ADN méthyltransférases (DNMT), et est réalisée au niveau de résidus de cytosine des dinucléotides CpG.

L'hyperméthylation de certains gènes suppresseurs de tumeurs est un mécanisme impliqué dans la pathogénèse des SMD, en particulier les SMD de haut risque. Les effets de cette hyperméthylation sont encore mal compris mais cela participerait à la progression de l'hémopathie(12).

Les agents hypométhylants, l'AZA principalement et la 5-azadeoxycytidine (Décitabine), sont des analogues de la cytosine qui, à faible dose, sont responsables d'une hypométhylation génomique. En effet, les 5-azanucléotides sont incorporés au sein de l'ADN/ARN, à la place des cytosines, et se lient alors aux DNMT ce qui conduit à leur inhibition.

Depuis 2009, l'AZA est utilisé dans les SMD de haut risque, pour les patients qui ne sont pas éligibles à une allogreffe de CSH. L'AZA a également l'AMM dans le traitement des LAM ainsi que des leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC) avec taux de blastes médullaires entre 10 et 29%, chez les patients non éligibles à un allogreffe de CSH. La 5-azadeoxycytidine (Décitabine) est aussi un agent hypométhylant mais qui n'a pas l'AMM en France. L'utilisation d'agents hypométhylants est parfois élargie aux SMD de faible risque lorsque les patients présentent des cytopénies profondes et réfractaires, ou lorsque l'hémopathie est associée à des manifestations inflammatoires ou auto-immunes susceptibles d'être améliorées par le traitement(13,14).

L'AZA est administré à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup> par jour par voie sous-cutanée, pendant 7 jours tous les 28 jours avec un minimum de 4 cycles avant de juger de l'efficacité du traitement. La réévaluation médullaire est recommandée après 6 cycles, avancée au 4<sup>ème</sup> cycle dans certains cas. Du fait de son mode d'administration et d'une tolérance globalement bonne, le traitement peut être réalisé sur un mode ambulatoire avec administration des injections en hôpital de jour.

Les effets secondaires de ces traitements fréquemment rapportés sont une asthénie, des troubles digestifs à type de constipation et des signes inflammatoires au point de l'injection sous-cutanée.

Par ailleurs, du fait de la myélosuppression qu'ils induisent, les agents hypométhylants sont responsables d'une toxicité hématologique, notamment lors des premiers cycles, conduisant à une aggravation transitoire des cytopénies(15). Le mécanisme de cette cytotoxicité est encore mal compris. A fortes doses, la Decitabine induit une inhibition de la synthèse de l'ADN et induit une mort cellulaire(16). L'une des conséquences de cette toxicité est l'intensification du rythme transfusionnel dans les premières semaines suivant l'administration de l'AZA. D'autre part, du fait de l'aggravation et de la prolongation de la neutropénie, le risque infectieux est surajouté au risque préexistant des SMD. En effet, les SMD sont en eux-mêmes des facteurs de risque d'infections, du fait de la neutropénie, surtout lorsqu'elle est prolongée au-delà de 10 jours, mais également via d'autres facteurs tels que le dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles (PNN), le déficit en lymphocytes ou encore la surcharge en fer (17,18). Ainsi, dans cette population traitée par AZA, le risque d'infections est majeur lors des premiers cycles, pouvant concerner jusqu'à 50% des patients dans certaines études et avec un risque de mortalité secondaire proche de 20% (19,20).

### 2.1.3. Les infections fongiques invasives

Les infections fongiques invasives (IFI) sont des infections survenant le plus souvent sur des terrains particuliers et sont associées à une lourde mortalité, avoisinant les 45%. Parmi ces terrains à risque, les patients atteints d'hémopathies malignes ou ayant reçu une transplantation représentent près d'un tiers des cas d'IFI(21).

En hématologie, les patients traités par allogreffe de CSH sont une population particulièrement à risque, mais également les patients atteints de LAM et dans une moindre mesure, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) ou les patients recevant une autogreffe de CSH(22,23).

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est l'IFI la plus fréquemment en cause. Chez les patients présentant une hémopathie maligne à risque, une analyse prospective multicentrique retrouvait une incidence d'API probable ou prouvée à 13% sur une période d'un an(23). Chez les patients atteints de LAM recevant une chimiothérapie d'induction, l'incidence d'API probable ou prouvée s'élevait à 8,1% selon une étude multicentrique européenne. Ces données ont conduit à des recommandations vis-à-vis de la mise en place systématique d'une prophylaxie antifongique chez ces patients-là(24).

Du fait de son action myélosuppressive et de l'aggravation de la neutropénie, le risque infectieux est majoré chez les patients traités par AZA mais peu de données existent à ce jour (17). Le risque d'IFI est encore moins connu mais des cas d'IFI sont décrits parmi cette population (Tableaux 1 en fin de chapitre). En dehors des API qui sont les IFI les plus fréquentes, les autres infections rapportées sous AZA sont les infections à d'autres moisissures telles que les mucormycoses, les *scedosporium* ou *fusarium*, et plus rarement les infections à levures notamment du genre *Candida*.

#### **Aspergillose pulmonaire invasive**

L'API est une infection due à un champignon filamenteux (ou moisissure) opportuniste du genre *Aspergillus*, présent sur les plantes, la matière organique en décomposition, le sol ou encore l'eau. Il s'agit donc d'un pathogène ubiquitaire, dont les spores peuvent être présentes sur les surfaces, dans l'air, dans les poussières et sont ainsi inhalées. L'*Aspergillus fumigatus* est l'espèce majoritairement identifiée (80%), suivie d'*A. flavus*, *A.*

*nidulans*, *A. niger*, *A. terreus* et *A. versicolor*(25). Lorsque les barrières des épithéliums sont altérées mais surtout lorsque le système immunitaire notamment inné est atteint, les filaments atteignent le parenchyme pulmonaire et sont responsables d'une destruction de celui-ci et d'une réaction inflammatoire(26). Une diffusion hématologique est également possible, pouvant conduire dans de rares cas à des atteintes extra-pulmonaires notamment cérébrales.

Une grande partie des facteurs de risque connus de ces API est liée au statut immunitaire de l'hôte comme par exemple via l'immunodépression induite par l'administration d'une corticothérapie prolongée ou d'analogues des purines. La neutropénie, notamment lorsqu'elle est prolongée au-delà de 10 jours, est un facteur de risque majeur des API, qu'elle soit en lien avec l'hémopathie maligne sous-jacente ou induite par la chimiothérapie intensive. Les patients ayant reçu une allogreffe de CSH sont une population particulièrement à risque. La révision des critères de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group (EORTC/MSG) de 2020 précise et élargit les facteurs de risque immunologiques liés à l'hôte(27).

Indépendamment de ces paramètres immunologiques, l'âge et certaines comorbidités notamment les affections respiratoires chroniques comme la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) sont des facteurs de risque fréquemment rapportés. Enfin, il existe des facteurs de risque environnementaux comme certaines activités ou professions au contact avec les poussières, les végétaux, ou du domaine de l'industrie agroalimentaire, du bâtiment,... (18,28).

Le diagnostic des API s'appuie sur les critères de l'EORTC/MSG, établis dans le but de faciliter les essais cliniques(18,27). On différencie d'une part les API possibles dont le diagnostic est établi sur un faisceau d'arguments liés à l'hôte, cliniques et radiologiques, et d'autre part les API probables et prouvées dont le diagnostic nécessite des critères microbiologiques ou anatomopathologiques(Tableau 2)(29).

**Tableau 2 : Diagnostic d'API selon les critères de l'EORTC/MSG 2008**

	API possible	API probable	API prouvée
<b>Caractéristiques prédisposantes de l'hôte (<math>\geq 1</math>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie prolongée (<math>&lt; 500/mm^3</math> pendant <math>&gt; 10</math> jours)</li> <li>• Immunodéficience congénitale sévère (par exemple, CGD)</li> <li>• Receveur d'une transplantation médullaire allogénique</li> <li>• Corticostéroïdes (<math>\geq 0,3</math> mg/kg/j) au long cours (<math>&gt; 3</math> semaines)</li> <li>• Traitement immunosuppresseur au cours des derniers 3 mois (inhibiteurs de la calcineurine, anti-TNF<math>\alpha</math>, anticorps monoclonaux...)</li> </ul>		
<b>Critères clinico-radiologiques</b>	Fièvre, toux, douleur thoracique, hémoptysie, dyspnée <b>Et</b> un infiltrat au CT thoracique <b>Ou</b> Nouvel infiltrat typique au CT thoracique: cavité, signe du halo <b>ou</b> signe du croissant gazeux		
<b>Critères microbiologiques (<math>\geq 1</math>)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen direct ou cultures positives pour <i>Aspergillus</i> au niveau de: crachat, LBA <b>ou</b> aspirât de sinus</li> <li>• Galactomannanes au niveau de: LCR, LBA <b>ou</b> plasma</li> <li>• <math>\beta</math>-D-glucane sérique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preuve histologique (seule suffit)</li> <li>• Culture d'un site stérile</li> </ul>

D'après Gianella et al., 2014, Rev Med Suisse

La révision des critères EORTC/MSG de 2020 a permis entre autres d'inclure les patients hospitalisés en réanimation et d'élargir la population à risque(27). De plus, la Polymerase Chain Reaction (PCR) *Aspergillus* a été intégrée dans les critères microbiologiques et les lésions scannographiques ont été précisées. Le seuil de positivité de l'antigénémie galactomannane a été fixé à 1. En pratique, un seuil à 0,5 permet d'obtenir une sensibilité de 82% et une spécificité de 88%(30).

Les lésions scannographiques les plus évocatrices sont les lésions entourées de verre dépoli (ou signe du halo) témoignant d'une nécrose locale avec hémorragie, ou plus tardivement les nodules excavés (ou signe du croissant gazeux), sans pour autant être spécifiques des IFI.

L'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) et l'European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) recommandent l'introduction d'un traitement antifongique curatif dès la suspicion de l'API, avec l'utilisation des azolés en première intention(31,32). Le Voriconazole avait démontré il y a plusieurs années sa supériorité par rapport à l'Amphotéricine B liposomale(33). L'Isavuconazole ne semble pas moins efficace que le Voriconazole et est responsable de moins d'effets indésirables sur le plan hépatobiliaire, ophtalmologique ou cutané(34). Les antifongiques de deuxième intention sont l'Amphotéricine B, les échinocandines ou d'autres azolés comme le Posaconazole ou l'Itraconazole. Un dosage régulier des concentrations résiduelles doit être réalisé pour les azolés avec une attention particulière pour le Voriconazole qui a une fenêtre thérapeutique et toxique étroites. La durée de traitement dépend de la réponse et de la persistance ou non des facteurs de risque.

Le Posaconazole reste la molécule de choix en termes de prophylaxie antifongique. En prévention primaire, la prophylaxie est recommandée chez les patients atteints de LAM ou de SMD recevant une chimiothérapie d'induction. En prévention secondaire, il est administré tant que persistent les facteurs de risque d'immunosuppression et la neutropénie(24). Le traitement de l'air et la mise en place d'un isolement protecteur sont d'autres mesures de prévention pour les patients hospitalisés.

## **Les mucormycoses**

Les mucormycoses sont dues à des champignons filamenteux opportunistes appartenant à l'ordre des Mucorales. Parmi elles, le genre *Rhizopus* est le plus fréquent, suivi des genres *Rhizomucor* et *Lichtheimia*(35). Beaucoup moins fréquentes que les API, le pronostic est cependant plus sombre avec une survie médiane de 3 mois contre 7 mois pour les API et les candidémies(22). Le taux de mortalité peut aller jusqu'à 70% pour les formes pulmonaires et plus de 90% pour les formes disséminées(36).

Les facteurs de risque sont similaires à ceux des API, auxquels se surajoute le diabète.

Schématiquement, il existe la forme rhino-orbito-cérébrale, souvent retrouvée chez les patients diabétiques, et la forme pulmonaire plus fréquente chez les patients d'hématologie.

Le diagnostic est réalisé sur des critères cliniques, radiologiques et microbiologiques voire anatomopathologiques, le tout dans un contexte évocateur(37).

La prise en charge thérapeutique des mucormycoses, qui doit être la plus précoce possible, comprend la chirurgie pour certaines formes (et quand cela est possible) et l'administration d'un traitement antifongique. Le traitement de première intention est l'Amphotéricine B liposomale, mais du fait de sa potentielle néphrotoxicité, l'Isavuconazole et le Posaconazole sont aussi utilisés. En prophylaxie secondaire, l'administration de Posaconazole est fortement recommandée(37).

## **Les candidémies**

Les candidémies sont des infections à des levures du genre *Candida*. *Candida albicans* est le genre le plus retrouvé (50%), suivi des genres *glabrata*, *parapsilosis* et *tropicalis*.

Les deux modes de contamination principaux sont :

- la contamination exogène via les cathéters veineux centraux, le plus souvent dans un contexte nosocomial.



- la contamination endogène (hématogène) via des organes profonds digestifs ou uro-génitaux, favorisée par l'administration d'antibiothérapie de large spectre ou par la fragilisation des muqueuses (chimiothérapie, chirurgie digestive, brûlures étendues).

La neutropénie prolongée et la prise de corticothérapie sont également des facteurs de risque des candidémies.

Le diagnostic est obtenu le plus souvent par la culture d'un milieu stérile, en particulier les hémocultures.

Un bilan d'extension doit être réalisé pour recherche de localisations secondaires.

Les traitements utilisés en probabiliste sont les échinocandines, parfois relayées selon l'identification microbiologique par du Fluconazole ou de l'Amphotéricine B liposomale(38).

## **2.2. Justification**

Une étude européenne rétrospective en 2016 retrouvait une incidence d'IFI à 3,3% parmi 121 patients traités par AZA, dont 86 atteints de SMD, avec une incidence d'IFI probable ou prouvée à seulement 1,6%(39). Au vu de ces données, et en comparaison à l'incidence retrouvée chez les patients LAM traités par chimiothérapie d'induction, l'ECIL tenue en 2018 ne recommande pas de prophylaxie antifongique pour cette population-là, population qualifiée de "risque faible à intermédiaire" comprenant par ailleurs les patients traités par Lenalidomide ou soins de support seuls(24).

Depuis, d'autres études ont été menées et leurs conclusions diffèrent sur l'incidence d'IFI et l'intérêt d'une prophylaxie antifongique en pratique (Tableaux 1). Latagliata et al. rapportent un taux d'IFI à 11,1% (5,6% d'IFI probable ou prouvée) parmi une population de 234 patients atteints de SMD, et penchent en faveur de l'utilisation d'une prophylaxie(20). Merkel et al. retrouvent une incidence à 4,8% et recommandent une prophylaxie ciblée(19).

Il existe peu d'études traitant spécifiquement du risque d'IFI. Récemment, les études de Kim et al. et de Tey et al. retrouvaient une incidence d'IFI à 9,6% et 7,7% respectivement, avec un taux avoisinant les 3% si l'on ne prend en compte que les IFI probables ou prouvées. Le taux de PNN au premier jour de traitement et à 3 mois étaient identifiés comme des facteurs de risque d'IFI, ainsi que le caractère secondaire de l'hémopathie (40,41)

**Tableau 1a : Bibliographie (AZA et risque d'IFI)**

Etude (effectif total)	Âge (ans)	Population	Prophy ATF	IFI totales n°(%)	IFI probables et prouvées	Facteurs de risque d'IFI	Conclusion	Notes
Pomares et al, 2016 (N=121)	70	- SMD (71%) - LAM (29%) - 2L (9%)	Exclus	4 (3,3%)	2 (1,6%)	-	Pas d'intérêt à une prophy	- NST si neutropénie sévère = 1/24
Kim et al, 2020 (N=209)	69	- SMD/LMMC (49%) - LAM (51%) - 2L (2,9%)	Exclus	20 (9,6%)	7 (3,3%)	- SMD secondaires - PNN C1J1	Intérêt prophy pour neutropénie au C1J1	- 8 IFI sous Decitabine
Tey et al, 2021 (N=117)	74	- SMD (57%) - LAM <30% blastes (25%) - LMMC(18%) - 2L (7,7%)	Inclus (22% au C1J1)	9 (7,7%)	3 (2,6%)	- PNN à 3 mois	Intérêt prophy pour neutropénie	- 4 IFI sous prophy

ATF=antifongique, NST = nombre de sujets à traiter (par prophylaxie) pour prévenir un cas d'IFI, prophy = prophylaxie, 2L = AZA en 2ème ligne

**Tableau 1b : Bibliographie (AZA et risque d'IFI + autres infections)**

Etude (effectif total)	Âge (ans)	Population	Prophylaxie ATF	IFI totales n°(%)	IFI probables et prouvées	Facteurs de risque d'IFI	Conclusion	Notes
Merkel et al, 2013 (N=184)	71,6	- SMD (85%) - LAM (15%)	Inclus (<10%)	6 (4,8%)	-	-	Prophylaxie individualisée	-
Falantes et al, 2014 (N=64)	68	- SMD(66%) - LAM(34%) - 2L(28%)	Exclus	7 (10,9%)	7 (10,9%)	- chimiothérapie antérieure	- Faible incidence AZA 1L(2,7%) - Prophylaxie si chimio antérieure	- 2L =28%
Latagliata et al, 2016 (N=234)	68,7	- SMD	Inclus ("small minority")	26 (11,1%)	13 (5,6%)	-	intérêt prophylaxie et vaccinations	- LAM exclus
Trubiano et al, 2017 (N=68)	68	- SMD(72%) - LAM(28%) - 2L (37%)	Inclus (29% des cycles)	6 (8,8%)	6 (8,8%)	-	Faible incidence d'IFI mais 29% de prophylaxie	-Traitement concomitant inclus -IFI sous prophylaxie -2L=37%
Schuck et al, 2017 (N=77)	69	- SMD	Inclus (5,8% des cycles)	4 (5,2%)	0	-	Faible incidence d'IFI	- LAM exclus

ATF=antifongique, 1L = AZA en 1ère ligne, 2L = AZA en 2ème ligne

### 2.3. Objectifs principal et secondaires

L'objectif principal de ce travail est de rapporter l'incidence des IFI chez les patients atteints de SMD, de LMMC ou de LAM, et traités par AZA entre janvier 2014 et décembre 2020 au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les caractéristiques propres à ces IFI (caractéristiques liées au patient, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques), ainsi que de rechercher des facteurs de risque associés aux IFI.

### **3. MATERIELS ET METHODES**

#### **3.1. Population de l'étude**

##### **Critères d'inclusion**

Les patients inclus devaient remplir TOUS les critères suivants :

- patients suivis au CHU de Toulouse :
  - atteints de SMD ou de LMMC, en première ligne de traitement OU atteints de LAM, en première ligne de traitement ou réfractaire/en rechute après un traitement par chimiothérapie.
- traités par AZA :
  - dont le premier cycle a été initié entre le 01/01/2014 et le 31/12/2020.
  - dont au moins 1 cycle entier a été administré.
  - à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup>/jour, par voie sous-cutanée, pendant 5 à 7 jours par cycle.
  - avec ou sans concession de posologie ou temporelle.
  - avec ou sans prophylaxie antifongique.

##### **Critères d'exclusion**

Les patients étaient exclus s'ils présentaient UN des critères suivants :

- diagnostic de LAM avec un taux de blastes médullaires supérieur ou égal à 30% au diagnostic (à l'exception près des patients en rechute à distance de la chimiothérapie, avec taux de blastes médullaires inférieur à 30% avant traitement par AZA).
- absence de myélogramme initial (absence de taux de blaste médullaire initial).
- antécédent d'allogreffe de CSH.
- traitement à visée antinéoplasique concomitant à l'administration d'AZA (thérapies ciblées, agents cytotoxiques,...).
- IFI en cours de traitement au moment du premier cycle d'AZA.
- premier cycle d'AZA administré dans une autre structure hospitalière que le CHU de Toulouse.

## **Définition des cas (IFI)**

Les patients étaient considérés comme des cas d'IFI s'ils présentaient à la suite d'un cycle d'AZA un diagnostic d'IFI qu'il soit possible, probable ou prouvé, selon les critères EORTC/MSG 2008.

### **3.2. Recueil de données**

Cette étude était un travail rétrospectif, monocentrique, basé sur l'exploitation de données de patients pris en charge au CHU de Toulouse, sur une période s'étendant du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2022.

Les données étaient recueillies grâce à l'accès aux logiciels médicaux du CHU de Toulouse (Orbis, Trakcare, DPI Oncopole).

Une partie des données était issue de la base de données des LAM dont l'accès nous a été permis grâce au Dr Sarah BERTOLI, hématologue à l'IUCT-Oncopole.

La liste des patients atteints de SMD était extraite de la base de patients traités par AZA à l'IUCT-Oncopole.

Le traitement de ces données a été réalisé en conformité avec le règlement général de la protection des données (RGPD), selon la méthodologie de référence MR-004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Une information générale et individuelle a été délivrée aux patients concernés. La base de données était codifiée et anonymisée.

#### **3.2.1. Caractéristiques des patients**

Les caractéristiques de base des patients étudiées étaient le sexe, l'âge, la présence ou non d'une profession à risque d'IFI, d'un antécédent d'IFI, d'affection respiratoire chronique à risque d'IFI (BPCO, fibrose, emphysème, dilatations de bronches, insuffisance respiratoire chronique) ou de maladie auto-immune/inflammatoire. La prise d'une corticothérapie à dose significative ( $\geq 0,3$  mg/kg/jour d'équivalent Prednisone pendant au moins 3 semaines, correspondant au seuil à risque défini par l'EORTC/MSG) ou d'une prophylaxie antifongique pendant le traitement par AZA étaient également des paramètres recueillis.

### **3.2.2. Définitions**

#### **Hémopathies malignes**

Le type de SMD et de LMMC étaient définis selon la classification OMS de 2016. Les SMD étaient qualifiés de “secondaires” s’ils survenaient dans un contexte de chimiothérapie ou de radiothérapie reçues antérieurement. A visée pronostique, le score IPSS-R était utilisé hormis pour les LMCC où il s’agissait du CMML-specific prognostic scoring system (CPSS)(42).

Concernant les LAM, la classification Franco-Américano-Britannique (FAB) était utilisée pour le type de l’hémopathie, tandis que les classifications du Medical Research Council (MRC) et de l’European LeukemiaNet (ELN) étaient utilisées pour la cytogénétique et le pronostic(43–45).

#### **Paramètres biologiques**

Différents paramètres biologiques sanguins et médullaires étaient étudiés à savoir le taux d’hémoglobine, de plaquettes, de PNN et le taux de blastes médullaires.

Le taux de PNN était recueilli au diagnostic de l’hémopathie (défini par la date du myélogramme le plus récent avant traitement par AZA), ainsi qu’à chaque début de cycle (J1) et ce jusqu’au 6ème cycle (C6). La neutropénie était définie comme “légère” lorsque le taux de PNN se situait entre 1 et 1,5 G/L, “modérée” entre 0,5 et 1 G/L et “sévère” en dessous de 0,5 G/L. Elle était considérée comme “prolongée” si elle était présente au J1 d’au moins 2 cycles consécutifs.

La dépendance transfusionnelle était définie selon les critères établis par l’International Working Group (IWG) en 2006(46).

#### **IFI**

Les IFI étaient définies selon les critères établis par l’EORTC/MSG(18,27). Les cas d’IFI étaient validés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), comprenant deux infectiologues, un mycologue et un pharmacotoxicologue. La RCP IFI est mise en place depuis janvier 2017.

Les différents paramètres microbiologiques analysés étaient :

- dans le sérum : antigénémie galactomannane, PCR Mucorales, hémocultures mycologiques.
- à l'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) : examen direct et culture mycologiques, PCR *Aspergillus* et Mucorales.
- à l'examen du liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) : examen direct et culture mycologiques, PCR *Aspergillus* et Mucorales.

Les images des scanners thoraciques réalisés dans le cadre du diagnostic et du suivi étaient analysées.

La date de l'IFI correspondait au premier prélèvement microbiologique ou au premier scanner posant le diagnostic. Un même patient pouvait présenter plusieurs évènements IFI distincts au fil des cycles d'AZA.

Les dosages sanguins des concentrations résiduelles de Voriconazole, Posaconazole et Isavuconazole étaient analysés.

## Réponse à l'AZA

La réponse à l'AZA était considérée comme :

- **positive** si les critères biologiques sanguins et médullaires de réponse complète ou de réponse partielle étaient remplis, selon les critères établis par l'IWG en 2006(46).  
Tenant compte de la toxicité hématologique induite par l'AZA à chaque nouveau cycle, les critères médullaires pouvaient suffire à eux seuls, sans nécessairement l'obtention des critères sanguins(47).  
Inversement, les critères biologiques sanguins pouvaient suffire à eux seuls si la réévaluation médullaire n'avait pas été réalisée (souvent du fait d'une normalisation de la numération formule sanguine).  
La date de la réponse à l'AZA correspondait à la date du myélogramme, ou à défaut à la date du bilan biologique sanguin.
- **négative** si les critères pour une réponse partielle ou complète n'étaient pas obtenus.  
Il pouvait s'agir :
  - d'une stabilité de l'hémopathie.
  - d'un échec de l'AZA : progression ou décès pendant le traitement, en lien avec une évolution défavorable de l'hémopathie maligne.

- d'une absence d'évaluation (du fait d'un décès ou arrêt du traitement avant C6, pour une autre cause que l'évolution défavorable de l'hémopathie, sans critères de réponse remplis antérieurement).

### **Survie sans progression**

La survie sans progression correspondait à la survie sans évolution défavorable de l'hémopathie maligne :

L'évolution défavorable de l'hémopathie maligne correspondait à :

- la première évolution défavorable après première réponse au traitement = rechute après réponse complète ou partielle (a fortiori transformation en LAM).
- une évolution défavorable d'emblée si pas de réponse initiale au traitement = progression (a fortiori transformation en LAM), décès en lien avec l'hémopathie maligne.

La date de l'évolution défavorable était si possible celle du myélogramme, sinon celle des paramètres biologiques sanguins correspondant à une progression ou une rechute selon les critères IWG, ou à défaut la date du décès en lien avec l'hémopathie maligne.

### **3.3. Analyse statistique**

Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives.

Les données de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et présentées avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide du test du Logrank et du modèle de Cox à risques proportionnels. Les Hazards Ratios (HR) ont été estimés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

L'association entre l'apparition d'une IFI et les critères de survie a été évaluée à l'aide d'une approche landmark afin de prendre en compte le biais d'immortalité lié entre le délai d'initiation du traitement et l'apparition de l'IFI.

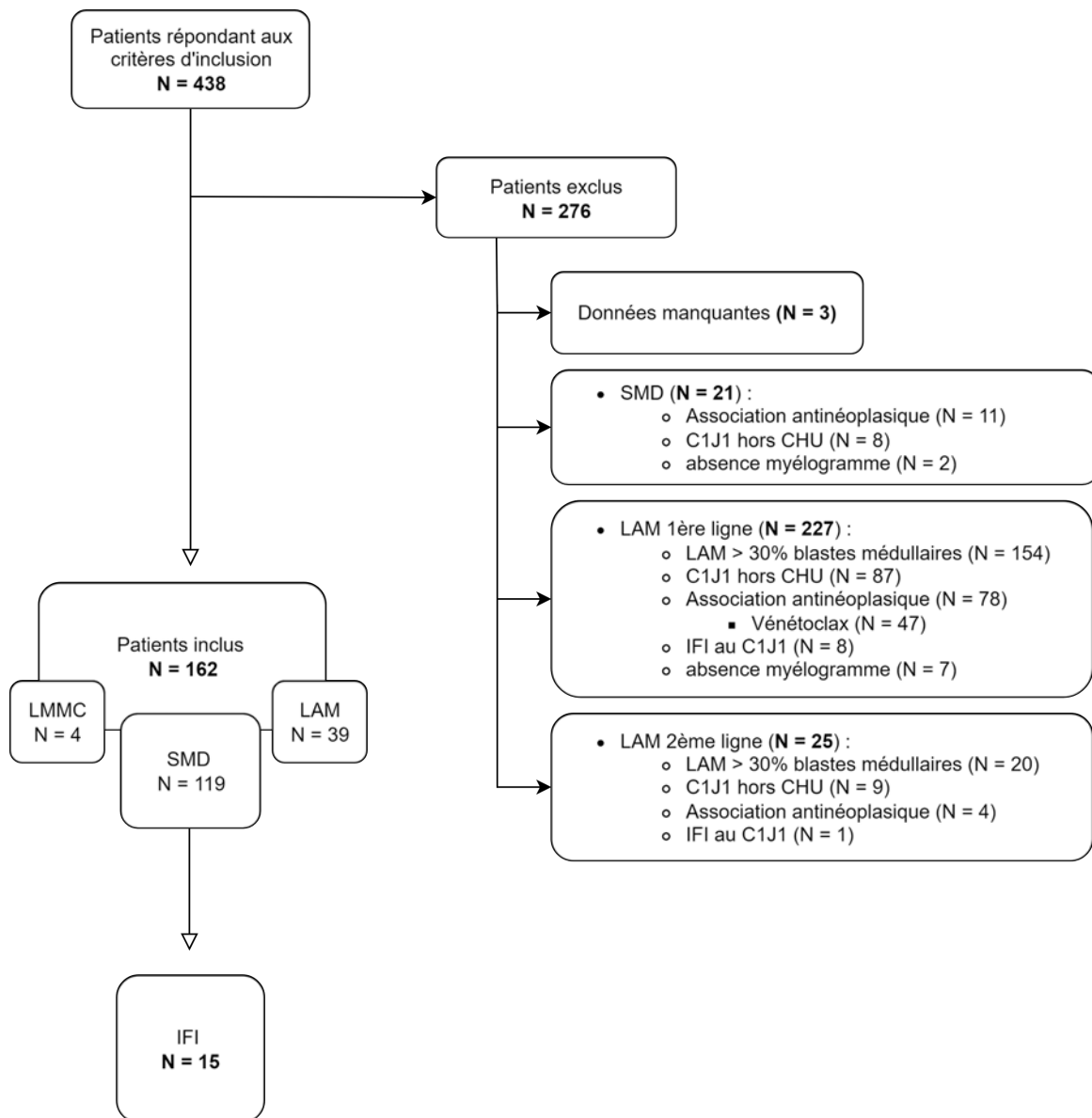
Les 6 patients pour qui il manquait l'information concernant l'évolution défavorable de l'hémopathie ont été censurés à 1 jour pour les analyses de survie sans récurrence et le critère binaire afin de les inclure dans l'ensemble des analyses.



## 4. RÉSULTATS

Entre janvier 2014 et décembre 2020, 438 patients ont reçu au moins un premier cycle entier d'AZA. Parmi eux, 276 patients ont été exclus, le plus souvent du fait d'un taux de blastes médullaires supérieur ou égal à 30%, d'une association de l'AZA à un autre traitement à visée antinéoplasique ou d'un C1J1 réalisé ailleurs qu'au CHU. Par ailleurs, devant des données manquantes de survie pour 3 patients, ces derniers n'ont finalement pas été inclus dans l'analyse. Au total, 162 patients ont été inclus dans l'analyse, dont 119 SMD, 39 LAM et 4 LMMC, avec un total de 1624 cycles réalisés. (Figure 1)

**Figure 1 : Diagramme de flux**



## **4.1. Caractéristiques de la population à l'étude**

### **4.1.1. Caractéristiques des patients (effectif total)**

Dans la population étudiée, 64,2% des patients étaient de sexe masculin. L'âge médian au C1J1 était de 74 ans [44-94].

Vingt-six patients (16%) avaient un antécédent de maladie auto-immune ou inflammatoire et seize patients (9,9%) ont reçu une corticothérapie à dose significative pendant le traitement.

Concernant l'antécédent d'affection respiratoire chronique et la profession à risque d'IFI, cela concernait respectivement 21 et 36 patients soit 13 et 24%. A noter que parmi les professions à risque, seulement 8,3% étaient actives.

Quinze patients (9,3%) ont reçu une prophylaxie antifongique. La moitié des patients ayant reçu une corticothérapie avait également reçu une prophylaxie antifongique à un moment du traitement. On note au fil des années une tendance à l'utilisation plus fréquente d'une prophylaxie antifongique chez les patients recevant une corticothérapie. En effet, de 2014 à 2017, trois patients sur neuf (33%) sous corticothérapie recevaient également une prophylaxie, tandis qu'entre 2018 et 2020, six patients sur huit (75%) en recevaient une.

Seulement trois patients (1,9%) avaient un antécédent d'IFI.

(Tableau 3)

**Tableau 3 : Caractéristiques des patients (effectif total)**

	Nombre de patients (%) ; N = 162
Sexe	
Féminin	58 (35.8)
Masculin	104 (64.2)
Âge	
< 70 ans	56 (34.6)
>= 70 ans	106 (65.4)
Profession à risque d'IFI (N=149)	
Non	113 (75.8)
Oui	36 (24.2)
DM	13
Maladie auto-immune/inflammatoire	
Non	136 (84)
Oui	26 (16)
Affection respiratoire chronique	
Non	141 (87)
Oui	21 (13)
Antécédent d'IFI	
Non	159 (98.1)
Oui	3 (1.9)
Corticothérapie pendant AZA	
Non	146 (90.1)
Oui	16 (9.9)
Prophylaxie antifongique pendant AZA	
Non	147 (90.7)
Oui	15 (9.3)

DM = donnée manquante

#### 4.1.2. Caractéristiques des hémopathies (effectif total)

L'hémopathie maligne était en majorité des SMD (73,5%), avec une prédominance de SMD-EB2 (59,7%) et un taux médian de blastes médullaires à 9%. L'IPSS-R médian s'élevait à 6, et la majeure partie des patients (81,5%) avait un score à haut ou très haut risque.

Les LAM représentaient 39% des patients, la grande majorité étant des LAM2 (63,9%). Le taux médian de blastes médullaires était à 22% et le pronostic était défavorable dans 64,7% des cas.

Environ 18% des hémopathies étaient secondaires à une chimiothérapie ou à de la radiothérapie. (Tableau 4)

**Tableau 4 : Caractéristiques des hémopathies malignes (effectif total)**

	Nombre de patients (%)
Type d'hémopathie maligne (N=162)	
SMD	119 (73.5)
LAM	39 (24.1)
LMMC	4 (2.5)
Hémopathie secondaire (N=162)	
Oui	29 (17.9)
Non	133 (82.1)
SMD : type (N=119)	
EB1	36 (30.3)
EB2	71 (59.7)
SLD	1 (0.8)
MLD	7 (5.9)
U	4 (3.4)
SMD : cytogénétique (N=119)	
Très bon pronostic	4 (3.4)
Bon	41 (34.5)
Intermédiaire	20 (16.8)
Mauvais	21 (17.6)
Très mauvais	33 (27.7)
SMD : IPSS-R (N=119)	
Très faible risque	2 (1.7)
Faible	5 (4.2)
Intermédiaire	15 (12.6)
Haut	46 (38.7)
Très haut	51 (42.9)
LAM : type (N=36)	
M0	1 (2.8)
M2	23 (63.9)
M4	1 (2.8)
M5	2 (5.6)
M6	3 (8.3)
M7	1 (2.8)
Non classable	5 (13.9)
DM	3
LAM : ELN 2017 (N=34)	
Favorable	3 (8.8)
Intermédiaire	5 (14.7)
Défavorable	22 (64.7)
Non calculable	4 (11.8)
DM	5
LMMC 2 : CPSS (N=4)	
Intermédiaire 2	2 (66.7)
Elevé	1 (33.3)

DM = donnée manquante

### 4.1.3. Neutropénie (effectif total)

#### Neutropénie

A l'initiation du traitement (C1J1), 59,1% des patients étaient neutropéniques.

Près d'un tiers des patients (30,2%) présentaient une neutropénie sévère au C1J1. Cette proportion s'accroissait légèrement jusqu'au C3J1 (36,2%) puis diminuait à partir du C4J1 jusqu'à une valeur de 11,9% au C6J1.

Près de la moitié des patients (48,8%) n'ont jamais présenté de neutropénie sévère à l'initiation d'un cycle d'AZA. (Tableau 5)

**Tableau 5 : Neutropénie**

	C1J1 n°(%)	C2J1	C3J1	C4J1	C5J1	C6J1
PNN < 1.5 G/L						
Oui	94 (59.1)	89 (65)	92 (72.4)	72 (65.5)	55 (57.3)	44 (55)
Non	65 (40.9)	48 (35)	35 (27.6)	38 (34.5)	41 (42.7)	36 (45)
DM	3	10	6	9	6	7
PNN < 1						
Oui	79 (49.7)	69 (50.4)	78 (61.4)	51 (46.4)	35 (36.5)	27 (33.8)
Non	80 (50.3)	68 (49.6)	49 (38.6)	59 (53.6)	61 (63.5)	53 (66.3)
DM	3	10	6	9	6	7
PNN < 0.5						
Oui	49 (30.2)	47 (33.3)	47 (36.2)	29 (25.4)	16 (16.5)	10 (11.9)
Non	113 (69.8)	94 (66.7)	83 (63.8)	85 (74.6)	81 (83.5)	74 (88.1)
DM	-	6	3	5	5	3

DM = donnée manquante

## Neutropénie prolongée

Environ 11% des patients présentaient une neutropénie sur 6 cycles consécutifs.

Environ 15% des patients présentaient une neutropénie modérée sur 3 cycles consécutifs.

Environ 10% des patients ont présenté une neutropénie sévère sur 3 cycles consécutifs.

(Tableau 6)

**Tableau 6 : Neutropénie prolongée**

Nombre de cycles consécutifs	0	2	3	4	5	6
<b>N° de patients (%)</b> (N=162)						
<b>PNN &lt; 1.5 G/L</b>	61 (37.7)	26 (16)	21 (13)	20 (12.3)	16 (9.9)	18 (11.1)
<b>PNN &lt; 1</b>	87 (53.7)	20 (12.3)	20 (12.3)	18 (11.1)	7 (4.3)	10 (6.2)
<b>PNN &lt; 0.5</b>	116 (71.6)	16 (9.9)	14 (8.6)	9 (5.6)	5 (3.1)	2 (1.2)

### 4.1.4. Cycles d’AZA et réponse au traitement (effectif total)

Au total, 1624 cycles ont été administrés, avec une médiane de 6 cycles réalisés par patient [1 -107].

Près de la moitié des patients ont reçu plus de 6 cycles d’AZA au total. Neuf patients (5,6%) ont reçu plus de 30 cycles d’AZA. (Tableau A3 en annexe)

Sur les 162 patients traités par AZA, 61 patients (37,7%) ont présenté une réponse positive au traitement, obtenue après une médiane de 6 cycles.

Les causes de décès étaient dans 84,3% des cas en lien avec une évolution défavorable de l’hémopathie maligne. (Tableau 7)

**Tableau 7 : Données de suivi (effectif total)**

	Nombre de patients (%)
Réponse à l'AZA (N=162)	
Oui	61 (37,7)
Non	101 (62.3)
Cause d'arrêt de l'AZA (N=156)	
Echec/évolution défavorable de l'hétopathie	95 (60.9)
Toxicité	29 (18.6)
Autre	32 (20.5)
DM	2
Cause du décès (N=140)	
Évolution défavorable de l'hétopathie	118 (84.3)
Evolution défavorable + IFI	2 (1.4)
Autre	20 (14.3)
DM	8

DM = donnée manquante

## 4.2. Incidence des IFI

Parmi les 1624 cycles réalisés, on rapportait 18 cas d'IFI (possibles, probables, prouvées) parmi 15 patients soit une incidence de 9,3% sur l'effectif total.

Les cas d'IFI étaient les suivants :

- 13 API possibles
- 1 API probable
- 2 mucormycoses
- 1 coinfection à API probable et mucormycose (*considéré comme un seul cas*)
- 1 candidémie prouvée

Trois patients ont présenté 2 événements IFI distincts.

L'incidence d'IFI probables ou prouvées s'élevait à 2,5%, comprenant 5 cas distincts présentés par 4 patients.

## **4.3. Caractéristiques des cas d'IFI**

### **4.3.1. Caractéristiques des patients (IFI)**

Parmi les 15 patients ayant présenté une ou plusieurs IFI, on comptait 11 personnes de sexe masculin et 4 de sexe féminin. L'âge moyen au C1J1 était de 69,6 ans [59-88].

Trois patients étaient atteints d'une affection respiratoire chronique et 8 patients présentaient un antécédent de tabagisme, actif pour seulement 2 d'entre eux. Trois patients exerçaient une profession à risque d'IFI, mais non active au moment du traitement par AZA.

Trois patients présentaient une manifestation auto-immune et/ou inflammatoire, à savoir deux dermatoses neutrophiliques, un diabète de type 1 et une polychondrite chronique atrophiante (PCA) avec vascularite. Ces patients recevaient tous une corticothérapie depuis au moins 2 mois, à une posologie supérieure à 0,3 mg/kg/jour pour deux d'entre eux.

Parmi ces cas d'IFI, un seul patient recevait une prophylaxie antifongique durant le traitement par AZA. Il s'agissait du seul patient ayant un antécédent d'IFI, et recevait par ailleurs une corticothérapie à une posologie supérieure à 0,3 mg/kg/jour. Les concentrations résiduelles de Posaconazole, dosées à deux reprises, étaient dans la cible.

### **4.3.2. Caractéristiques des hémopathies (IFI)**

L'indication du traitement par AZA était pour 13 patients un SMD et pour 2 patients une LAM.

Concernant les SMD (N=13), on comptait 7 SMD-EB2, 5 SMD-EB1 et 1 SMD-MLD. Le score IPSS-R moyen s'élevait à 6,5. Pour 9 patients sur 13, il s'agissait d'un SMD de très haut risque, dont 4 SMD secondaires. Pour les deux patients avec un SMD de faible risque, l'indication du traitement avait été retenue du fait de cytopénies profondes et pour l'un d'entre eux, du fait d'une maladie auto-immune corticodépendante surajoutée.

Concernant les 2 LAM, il s'agissait de LAM non classables, en rechute après une chimiothérapie intensive, de risque intermédiaire pour l'une et défavorable pour l'autre.



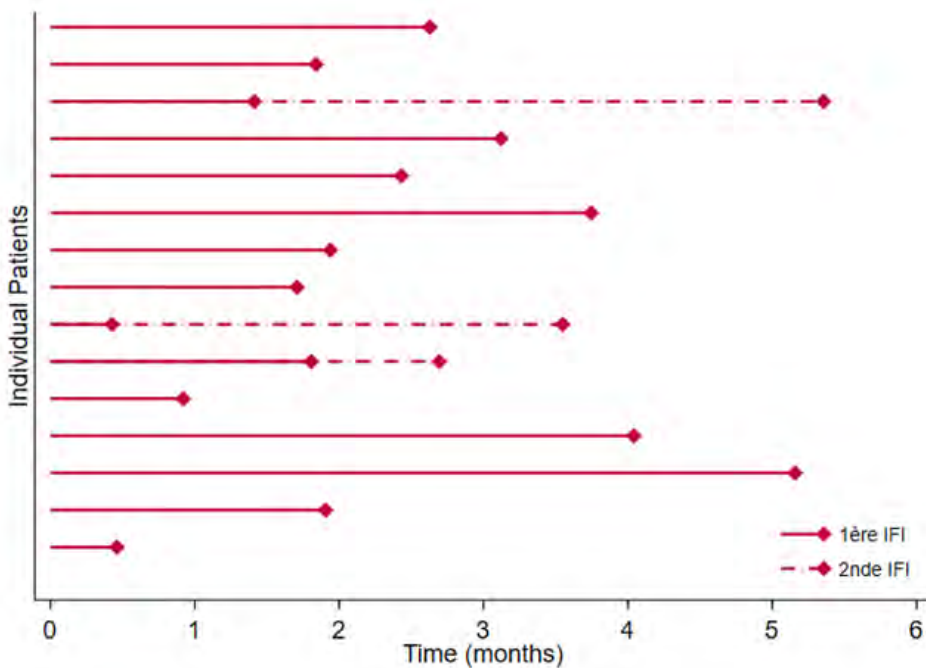
Au J1 du premier cycle, 12 patients sur 15 présentaient une neutropénie, qui était modérée pour 10 d'entre eux et sévère pour 7 d'entre eux. Parmi les 7 patients présentant une neutropénie sévère, 4 d'entre-elles étaient déjà présentes au diagnostic.

Les résultats concernant le paramètre "neutropénie prolongée" sont représentés sur la Figure 2 et sont détaillés plus bas (chapitre Caractéristiques des IFI).

L'IFI a eu lieu en moyenne après l'administration de 2,6 cycles [2-5] pour une médiane de 2 cycles, à une distance d'environ 68,5 jours du C1J1. La grande majorité des IFI a eu lieu entre l'administration du 2ème et 3ème cycle (50%). Trois événements (16,7%) ont eu lieu après le 5ème cycle. (Tableau A4 en annexe; Figure 3)

L'IFI a été diagnostiquée environ 29 jours après l'administration du J1 du dernier cycle d'AZA.

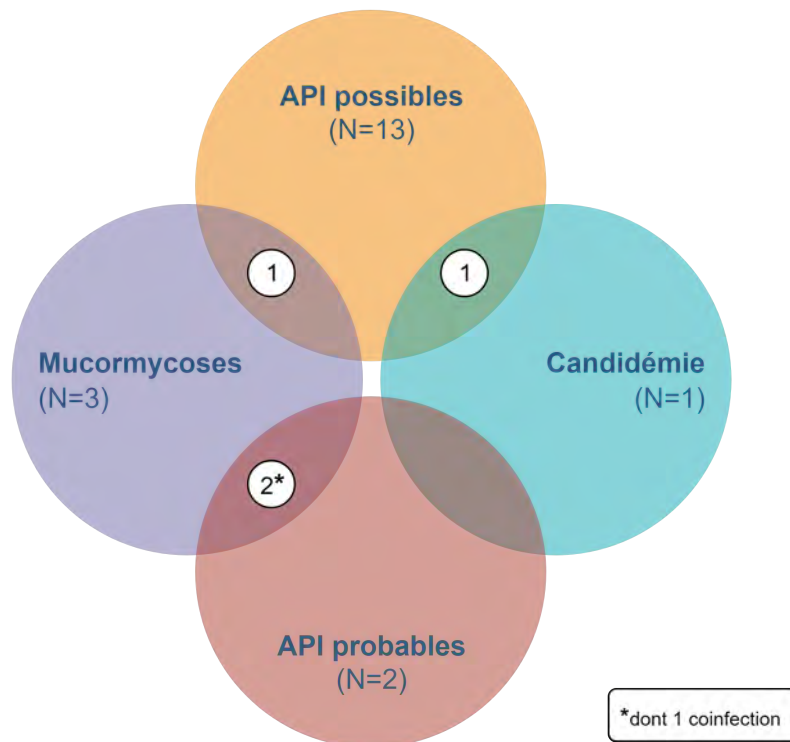
Figure 3 : IFI et cycles d'AZA (Swimmer plot)



### 4.3.3. Caractéristiques des IFI

Parmi les IFI, on comptait 15 API (dont 2 API probables et 13 API possibles), 3 mucormycoses et 1 candidémie prouvée. Pour un patient, il s'agissait d'une coinfection API probable et mucormycose.

Les caractéristiques des IFI sont résumées dans le tableau 8 en fin de chapitre.



#### Cas d'API (N=15)

- **Caractéristiques diagnostiques**

#### **Critères liés à l'hôte :**

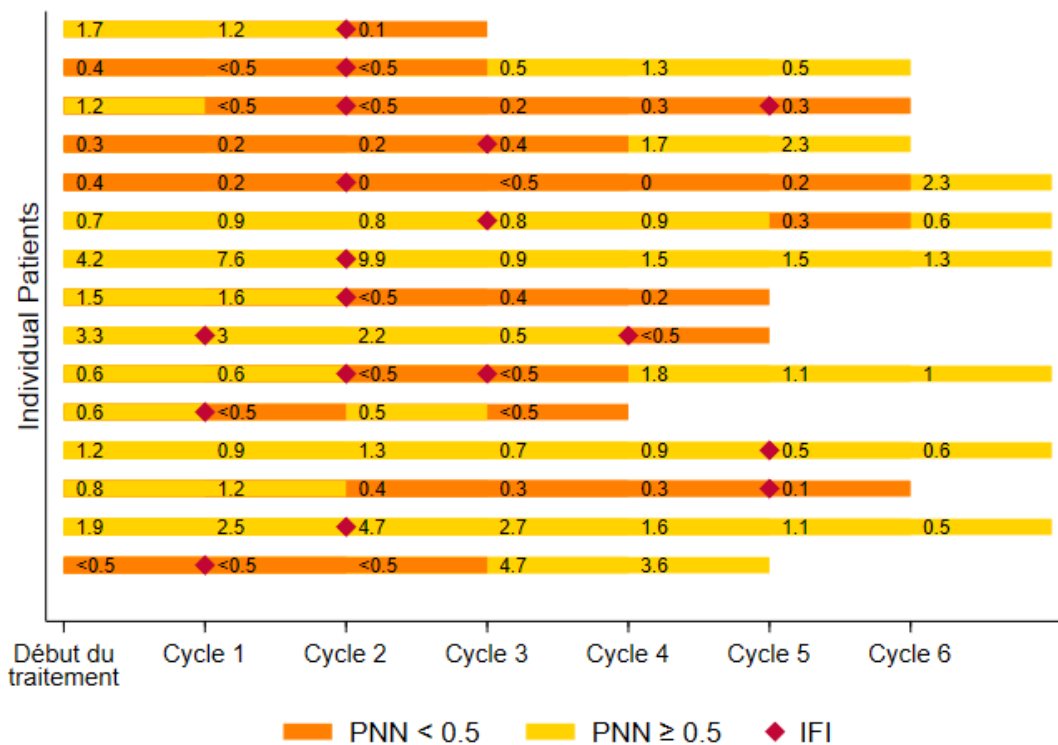
- **Neutropénie :**

Douze patients sur 15 remplissaient le critère diagnostique "*neutropénie*" à savoir un taux de PNN inférieur à 0,5 G/L pendant plus de 10 jours. A noter que pour 2 patients, ce critère n'était pas rempli *stricto sensu* mais a été considéré comme tel devant un taux de PNN oscillant le plus souvent entre 0,2 et 1 G/L depuis le diagnostic, et ce malgré l'injection de

facteurs de croissance granulocytaire pour l'un d'entre eux. Un seul patient avait un taux de PNN normal au diagnostic d'IFI mais recevait une corticothérapie au long cours depuis plus de deux ans.

Parmi les 12 patients répondant au critère "neutropénie", la neutropénie sévère était présente depuis plus de 6 semaines pour 7 d'entre eux et était déjà présente au C1J1 pour la moitié d'entre eux. Parmi les 6 patients ayant développé une neutropénie sévère sous AZA, celle-ci était présente depuis environ 43 jours avec une médiane de 25,6 jours [11-129]. Parmi eux, 2 patients avaient un taux de PNN normal à l'initiation du dernier cycle (correspondant pour les deux au C2J1). (Figure 2)

**Figure 2 : Neutropénie sévère prolongée et IFI**



**- Corticothérapie :**

Deux patients recevaient une corticothérapie depuis plus de deux mois au moment du diagnostic d'IFI, à une posologie supérieure à 0,3 mg/kg/jour. Un patient recevait une corticothérapie à une posologie plus faible mais depuis plus de deux ans.

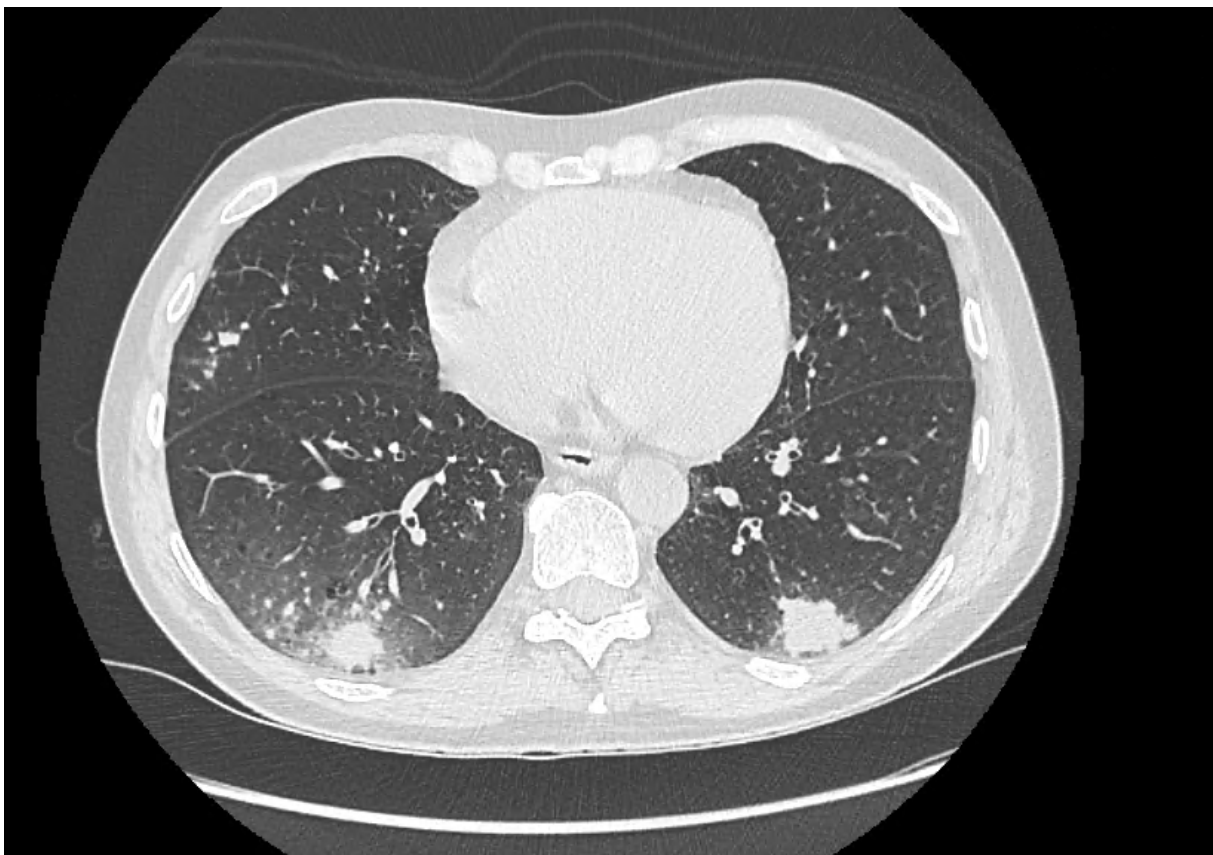
**Critères clinico-radiologiques :**

**- Critère clinique :**

Treize patients présentaient un tableau clinique fébrile associé à une symptomatologie respiratoire pour 7 d'entre eux. Deux patients étaient hospitalisés en réanimation lors du diagnostic. Pour 1 patient, le diagnostic a été réalisé dans un contexte de syndrome inflammatoire persistant; pour l'autre, il s'agissait d'un diagnostic fortuit dans le cadre d'un bilan pré-allogreffe de CSH.

**- Critère radiologique :**

Les lésions scannographiques les plus retrouvées étaient des nodules ou masses entourés de plage de verre dépoli (11 cas sur 15). Pour 2 patients, les lésions étaient des micronodules entourés de verre dépoli, associé à un macronodule excavé pour l'un d'entre eux. Enfin, un aspect de condensation avec verre dépoli et de condensation nodulaire isolée étaient décrits pour les 2 patients restants.



**API possible : macronodules bilatéraux avec verre dépoli**

- **Critères microbiologiques :**

Les antigénémies aspergillaires (recherche d'antigène galactomannane) étaient dosées régulièrement et étaient toutes négatives.

Dans seulement 4 cas, un ECBC a pu être réalisé, avec un examen direct et une culture revenus négatifs. La PCR *Aspergillus* sur l'ECBC a été réalisée dans 1 cas et était négative.

Dans 8 cas sur 15 (53%), un LBA a été réalisé permettant une documentation microbiologique pour 2 d'entre eux à savoir une culture positive à *Aspergillus fumigatus* (culture abondante) et une culture positive à *Aspergillus niger* (culture peu abondante). L'examen fongique direct et les PCR *Aspergillus* étaient négatifs.

● **Traitement des API**

A visée curative, 14 patients ont été traités par Voriconazole, seulement en deuxième ligne pour les deux patients suivants :

- 1 patient a été traité initialement par Amphotéricine B par précaution dans un contexte d'abcès hépatique, modifié secondairement pour du Voriconazole à J26 devant la positivité des hémocultures à *Candida Kefyr* malgré le traitement antifongique initial.
- 1 patient a été traité par Amphotéricine B pour cibler de manière concomitante une éventuelle candidémie (en relai de la Caspofungine), modifié pour du Voriconazole à J12 devant l'apparition d'une insuffisance rénale sous Amphotéricine B.

Dans le cadre d'une coinfection à mucormycose, 1 patient a été traité par Amphotéricine B, modifié après une dose pour de l'Isavuconazole suite à une réaction allergique secondaire.

Les concentrations résiduelles de Voriconazole étaient d'emblée dans la cible pour 7 patients, tandis qu'elles témoignaient d'un surdosage pour 6 patients (concentrations supérieures à 5 µg/ml), responsable d'un retentissement clinique pour 2 d'entre eux (flou visuel et ralentissement psychomoteur). La diminution de posologie s'est ensuivie secondairement d'un sous-dosage pour 2 des patients. Dans un cas, un relais pour de l'Amphotéricine B liposomale a été réalisé à J16 devant un surdosage majeur (concentrations progressivement croissantes jusqu'à 13 µg/ml).

Les concentrations résiduelles d'Isavuconazole étaient dans les normes.

Au long cours, le Voriconazole a été globalement bien toléré. Pour un patient, le traitement a été jugé responsable d'une altération de l'état général.

- **Evolution**

Une réponse complète scannographique a été obtenue pour 12 patients sur 15.

Celle-ci était objectivée environ 8 semaines après l'initiation du traitement [4-18].

Dans les 3 autres cas, une réponse partielle avait été obtenue mais suivie d'une progression pour deux des cas et d'un décès pour l'autre cas dans un contexte d'évolution défavorable de l'hémopathie.

De manière générale, le traitement antifongique curatif a été administré pour une durée totale de 15 semaines en moyenne. Dans 10 cas sur 15, le traitement a été arrêté du fait d'une réponse complète et a été administré pendant 13 semaines en moyenne, pour une médiane à 11 [6-24]. Dans les 5 cas restants, le traitement a été arrêté dans un contexte de soins palliatifs en situation terminale ou de décès.

- **Prophylaxie secondaire**

Sur les 10 patients pour qui le traitement curatif a été arrêté du fait d'une réponse complète, 4 patients ont reçu un traitement antifongique par Posaconazole en prophylaxie secondaire.

Pour ces 4 patients, l'indication était justifiée par la persistance d'une neutropénie modérée à sévère pour 2 patients; une neutropénie légère pour 1 patiente et une corticothérapie au long cours associée à un terrain respiratoire à risque pour le dernier patient.

Les concentrations résiduelles de Posaconazole étaient dans les normes pour 3 patients et témoignaient d'un sous-dosage pour un patient. Dans un cas, le traitement par Posaconazole s'est compliqué d'une cytolyse hépatique, d'évolution favorable après relais transitoire par Amphotéricine B pendant 10 jours.

Les causes d'arrêt du Posaconazole étaient les suivantes : prise en charge palliative en situation terminale ou normalisation du taux de PNN.

Il n'y a pas eu de nouveaux cas d'API à distance.

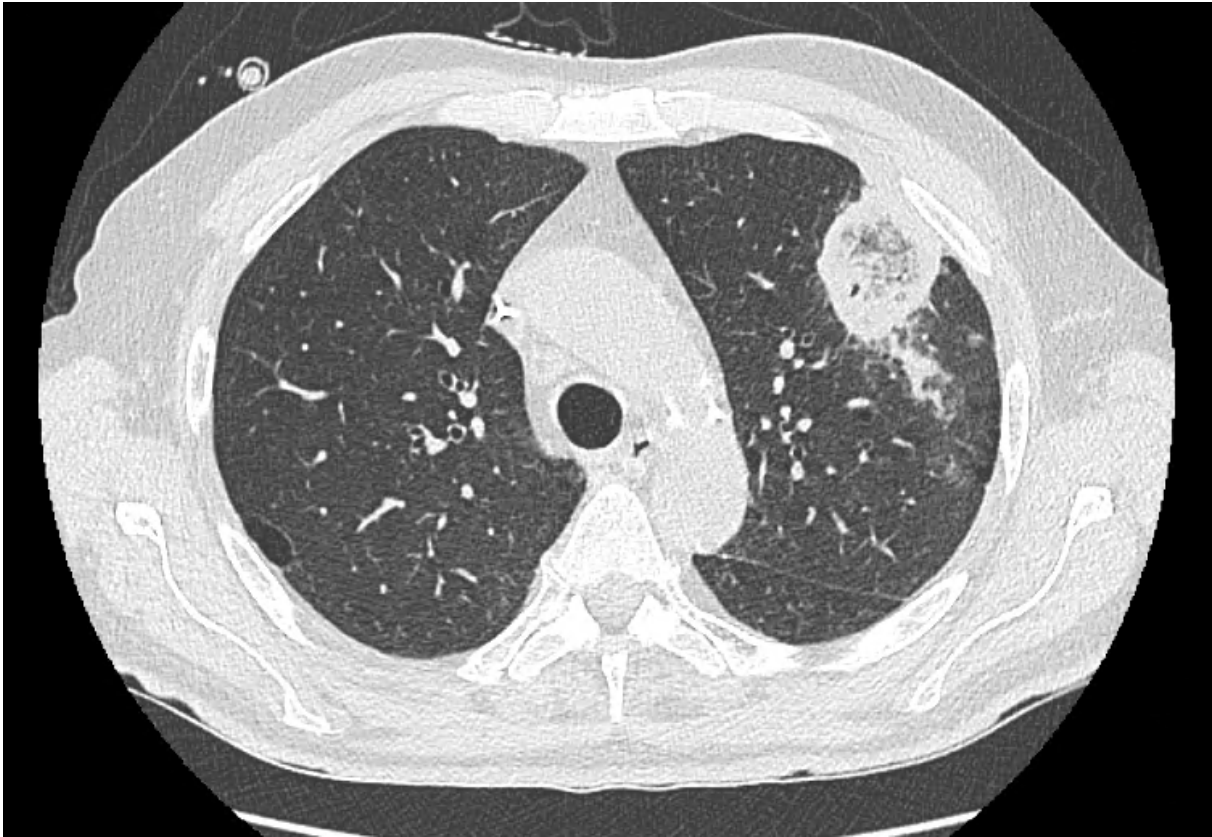
## Cas de mucormycoses (N=3)

*Deux cas de mucormycoses sont survenus à la suite d'une API (une probable et une possible). Le dernier cas est une coinfection avec une API probable.*

**Le premier cas** de mucormycose survenait dans un contexte de neutropénie prolongée depuis 10 semaines et sévère depuis 10 jours, de multiples complications infectieuses (dont une API possible) avec hospitalisations récentes en réanimation, chez un patient aux antécédents de diabète, d'affection respiratoire chronique et recevant une corticothérapie. Ce patient recevait un traitement par Voriconazole dans le cadre du traitement de l'API. Cliniquement, le patient présentait uneodynophagie avec oedème du palais mou ainsi qu'une otalgie avec une tuméfaction en regard de la joue, d'évolution péjorative sous antibiothérapie large spectre. Il n'y avait pas de franc syndrome fébrile associé, mais possiblement amendé par la corticothérapie. Le scanner retrouvait une infiltration des parties molles de la région jugale gauche, témoignant d'une cellulite, ainsi qu'un épaissement du cadre du sinus gauche, sans abcès ni atteinte sinusienne associés. La PCR Mucorales dans le sang était positive le jour du scanner.

Le patient a été traité par Amphotéricine B à la posologie de 5 mg/kg/jour, pendant seulement 5 jours du fait d'un décès survenu rapidement dans un contexte d'évolution défavorable de l'hémopathie parallèlement. La PCR Mucorales réalisée à 72h était négative.

**Le deuxième cas** présentait une neutropénie sévère évoluant depuis plus de 5 mois et était en cours de traitement par Voriconazole pour une API probable diagnostiquée au 2ème cycle. Il présentait un tableau fébrile avec point d'appel respiratoire ayant conduit à la réalisation de PCR Mucorales dans le sang et dans l'ECBC qui reviendront positives à *Lichtheimia*. Le scanner réalisé le même jour retrouvait des images évocatrices d'une mucormycose pulmonaire (masse avec signe du halo inversé). Le patient a été traité par Amphotéricine B à la posologie de 7,5 mg/kg/jour, modifié trois semaines après pour de l'Isavuconazole devant une néphrotoxicité et toxidermie. Alors que les PCR Mucorales dans le sérum se sont négativées au bout de 15 jours, celles réalisées sur l'ECBC étaient encore positives à 2 mois. Un LBA a été réalisé secondairement et retrouvait une PCR positive pour *Lichtheimia*, tandis que l'examen direct et la culture mycologique étaient négatifs. Le scanner réalisé à 15 jours retrouvait une progression des lésions puis celui à 1 mois retrouvait une stabilité. L'évolution a été défavorable avec une progression de l'hémopathie à un mois de l'IFI et un décès survenu à trois mois.



**Mucormycose : masse avec signe du halo inversé**

**Le troisième cas** concernait un patient non neutropénique, aux antécédents d'affection respiratoire chronique et de maladie auto-immune (PCA) sous corticothérapie depuis plus de 2 ans. Le tableau clinique était celui d'une fièvre persistante, évoluant dans un contexte de nodules pulmonaires au scanner présents depuis plusieurs semaines et d'étiologie incertaine. Cela avait conduit à la réalisation d'un LBA qui retrouvait une PCR Mucorales positive, associé à une culture positive pour de l'*Aspergillus fumigatus*. La PCR Mucorales dans le sang était négative.

Un traitement par Amphotéricine B a été débuté à la posologie de 7,5 mg/kg/jour, modifié rapidement pour de l'Isavuconazole devant la survenue d'une réaction allergique.

Le traitement s'est étendu sur 6 semaines, arrêté du fait d'une réponse complète et relayé par une prophylaxie antifongique secondaire par Posaconazole.



## Cas de candidémie (N=1)

Il s'agissait d'un cas de candidémie prouvée devant la positivité des hémocultures à *Candida Kefyr*, sur 1 flacon.

Cette candidémie survenait dans un contexte de neutropénie sévère prolongée depuis plus de 10 semaines et dans un contexte nosocomial. En effet, la patiente était hospitalisée depuis 1 mois (y compris en réanimation) et avait été prise en charge récemment pour un abcès hépatique avec bactériémie à *Enterobacter cloacae* de traitement médical seul. Elle recevait depuis 26 jours de l'Amphotéricine B dans le cadre du traitement d'une API possible. A noter qu'un mois auparavant, une coproculture était revenue positive à *Candida Kefyr*, témoignant d'un portage digestif. La patiente n'était pas porteuse de voie veineuse centrale au moment du diagnostic.

L'échographie cardiaque trans-thoracique et le fond d'œil ne retrouvaient pas de localisation secondaire.

L'antifongigramme retrouvait une concentration minimale inhibitrice (CMI) à 0,125 µg/ml pour le Fluconazole et à 0,008 µg/ml pour le Voriconazole tandis qu'elle était à 0,5 µg/ml pour l'Amphotéricine B.

La patiente a été traitée par Voriconazole du fait du traitement de l'API parallèlement.

Les hémocultures de contrôle réalisées à 48h étaient stériles.

Le traitement antifongique a été poursuivi au-delà de la durée recommandée du fait du traitement de l'API concomitant.

**Tableau 8 : Caractéristiques des IFI**

Patient (n°)	Âge; sexe	Hémopathie	IPSS -R	Prophylaxie ATF	n° cycle AZA	Type IFI	Microbiologie	Lésions scanner	PNN IFI (G/L)	Autres FDR	Traitement de l'IFI	Type réponse IFI	Rép AZA ; allogreffe CSH ; statut
1	59;M	SMD-EB1	6	Non	1	<b>API possible</b>	Ag-LBA-	nodule,masse, VD	<0.5	-	Vorico AmphoB Isavuco	RC	Rép+ CSH+ Décès
2	80;F	SMD-EB1	6.5	Non	2	<b>API possible</b>	Ag-	nodule, VD	<0.5	-	Vorico	RC	Rép+ Décès
3	88;F	SMD-EB2	5	Non	5	<b>API possible</b>	Ag- ECBC-	nodule,masse, VD	<0.5	-	Vorico	RC	Rép- Décès
4	63;M	SMD-EB2	8	Non	5	<b>API possible</b>	Ag- LBA-	condensation pseudonodulaire, VD	0.6	-	Vorico	RC	Rép+ CSH+ Décès
5	69;M	SMD-EB2	7.5	Non	1	<b>API possible</b>	Ag-	micronodules, VD	<0.5	-	Vorico	RP puis progression	Rép- Décès
6	67;F	SMD-EB2	8	Non	2	<b>API possible</b>	Ag-	masse, VD	<0.5	-	AmphoB Vorico	RC	Rép+ CSH+ Vivant
6	67;F	SMD-EB2	8	Non	3	<b>Candidémie</b>	Hémocultures+ <i>Candida Kefyr</i>	-	<0.5	-	Vorico	hémocultures à 48h stériles	Rép+ CSH+ Vivant
7	60;M	SMD-EB2	9.5	Non	2	<b>API possible</b>	Ag- ECBC- LBA-	condensation nodulaire	1.5	CTC ARC	Vorico AmphoB	RC	Rép- Décès (IFI)
7	60;M	SMD-EB2	9.5	Non	3	<b>Mucormycose</b>	sang : PCR+ <i>Mucor/Rhizopus</i>	infiltration parties molles région jugale	0.5	CTC ARC	Ampho B	-	Rép- Décès (IFI)

Ag=antigénémie, ARC=affection respiratoire chronique, CTC=corticoïdes, FDR = facteurs de risque, RC=réponse complète, Rép=réponse à l'AZA, RP=réponse partielle, VD=verre dépoli

Patient (n°)	Âge; sexe	Hémopathie	IPSS -R	Prophylaxie ATF	n° cycle AZA	Type IFI	Microbiologie	Lésions scanner	PNN IFI (G/L)	Autres FDR	Traitement de l'IFI	Type réponse IFI	Rép AZA ; allogreffe CSH ; statut
8	68;M	LAM	-	Non	2	<b>API possible</b>	Ag-	nodule excavé, micronodules, VD	<0.5	-	Vorico	RP puis progression	Rép- Décès
9	59;M	SMD-EB2	6.5	Non	2	<b>API possible</b>	Ag-	masse, VD	<0.5	-	Vorico	RC	Rép- Décès
10	78;M	SMD-MLD	3	Non	2	<b>API probable + Mucormycose</b>	Ag- LBA : culture+ <i>A. fumigatus</i> et PCR+ <i>Mucor/Rhizopus</i>	nodules, VD	1.6	CTC ARC	AmphoB Isavuco	RC	Rép+ Vivant
11	59;M	SMD-EB1	7	Non	3	<b>API possible</b>	Ag- LBA-	nodules, VD	0.9	ARC	Vorico	RC	Rép- CSH+ Décès
12	76;M	SMD-EB2	6.5	Non	2	<b>API possible</b>	Ag- LBA-	masse, VD	<0.5	-	Vorico	RC	Rép+ Décès
13	68;F	LAM	-	Non	2	<b>API possible</b>	Ag- ECBC- LBA-	masse, VD	<0.5	-	Vorico	RP	Rép- Décès
14	67;M	SMD-EB1	8.5	Oui	3	<b>API possible</b>	Ag-	nodule, VD	<0.5	CTC	AmphoB Vorico	RC	Rép- Décès
15	75;M	SMD-EB1	3	Non	2	<b>API probable</b>	Ag- ECBC- LBA:culture+ <i>Aspergillus niger</i>	nodule, VD	<0.5	-	Vorico	RC	Rép- Décès (IFI)
15	75;M	SMD-EB1	3	Non	5	<b>Mucormycose</b>	sg/ECBC/LBA : PCR+ <i>Lichtheimia</i>	masse, halo inversé	<0.5	-	AmphoB Isavuco	progression	Rép- Décès (IFI)

Ag=antigénémie, ARC=affection respiratoire chronique, CTC=corticoïdes, FDR = facteurs de risque, RC=réponse complète, Rép=réponse à l'AZA, RP=réponse partielle, sg=sang, VD=verre dépoli

## 4.4. Facteurs de risque des IFI

La recherche de facteurs de risque a été réalisée en analyse univariée.

L'âge inférieur à 70 ans était associé de manière statistiquement significative à un risque d'IFI.

Le sexe et l'antécédent d'affection respiratoire chronique n'étaient pas associés de manière significative à un risque d'IFI.

La prise d'une corticothérapie ou d'une prophylaxie antifongique n'ont pas pu être étudiées comme potentiels facteurs de risque d'IFI pour des raisons statistiques.

Il existait une tendance statistique à l'association d'un IPSS-R de très haut risque et le risque d'IFI. Le pourcentage de blastes médullaires au diagnostic et le caractère secondaire de l'hémopathie n'étaient pas associés de manière significative au risque d'IFI.

Le taux de PNN au C1J1 n'était pas associé de manière statistiquement significative à un risque d'IFI. Le taux de PNN aux cycles 2 et 3 n'a pas pu être analysé, de même que le paramètre de neutropénie prolongée (sur plusieurs cycles consécutifs). (Tableau 9)

**Tableau 9 : Facteurs de risque d'IFI**

	Analyse univariée (Modèle de Cox et test du Logrank)	
	HR [95%CI]	p-value
Sexe		0.4062
Féminin	1.00	
Masculin	1.62 [0.51; 5.08]	
Âge (C1J1)		<b>0.0037</b>
< 70 ans	1.00	
>= 70 ans	0.23 [0.08; 0.68]	
Âge (C1J1)	0.95 [0.89; 1.00]	0.057
Affection respiratoire chronique à risque d'IFI		0.2758

Non	1.00	
Oui	1.99 [0.56; 7.07]	
Profession à risque d'IFI		0.8621
Non	1.00	
Oui	0.89 [0.25; 3.20]	
Maladie auto-immune, inflammatoire		0.6283
Non	1.00	
Oui	1.37 [0.39; 4.84]	
Hémopathie secondaire		0.2797
Oui	1.00	
Non	0.54 [0.17; 1.69]	
SMD : type		0.5640
EB1	1.00	
EB2	0.71 [0.23; 2.25]	
SMD : IPSS-R		0.207
SMD : IPSS-R		0.0655
Très faible, faible, intermédiaire	1.00	
Haut	0.46 [0.07; 3.28]	
Très haut	2.27 [0.49; 10.55]	
Pourcentage blastes médullaires		0.249
PNN (C1J1)		0.604
PNN (C1J1)		0.3567
< 0.5	1.00	
>= 0.5	0.62 [0.22; 1.74]	
PNN (C1J1)		0.4098
< 1	1.00	
>= 1	0.65 [0.23; 1.83]	
PNN (C1J1)		0.2653
< 1.5	1.00	
>= 1.5	0.53 [0.17; 1.66]	

## 4.5. Impact des IFI sur la survie

Parmi les 18 cas d'IFI, 14 se sont ensuivis d'une reprise du traitement par AZA, avec en moyenne 19 jours de retard [0-57].

Sur les 15 patients, ont été réalisés en moyenne 6,8 cycles [2-29] pour une médiane de 5 cycles.

Six patients sur 15 (40%) ont répondu de manière favorable au traitement par AZA avec une réponse obtenue en moyenne après 5 cycles. Il s'agissait d'une réponse complète médullaire, associée à une réponse périphérique dans  $\frac{2}{3}$  des cas.

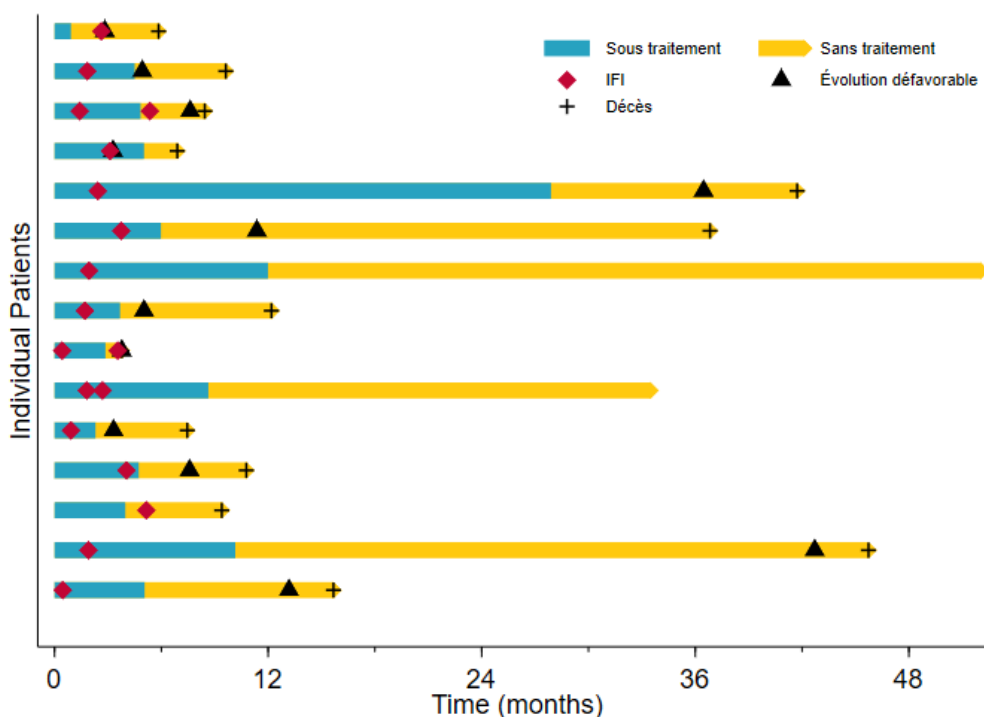
Les causes d'arrêt de l'AZA étaient : pour 7 patients, une évolution défavorable de l'hémopathie maligne; pour 5 patients, une toxicité et pour 3 patients, un projet d'allogreffe de CSH.

Quatre patients ont reçu une allogreffe de CSH secondairement.

La période de suivi s'étendait sur environ 52 mois par rapport à la date de la première IFI, et sur environ 55,5 mois après la date du C1J1 :

- En date du 31/12/2022, 2 patients sur 15 étaient encore vivants.
- Sur les 13 patients décédés, 11 patients sont décédés de l'hémopathie maligne et 2 d'une autre cause. (Figure 4)

Figure 4 : Caractéristiques pronostiques des IFI



#### 4.6. Analyses de survie

Les patients avaient un suivi médian de 57,9 mois.

##### Survie sans progression (effectif total, N=162)

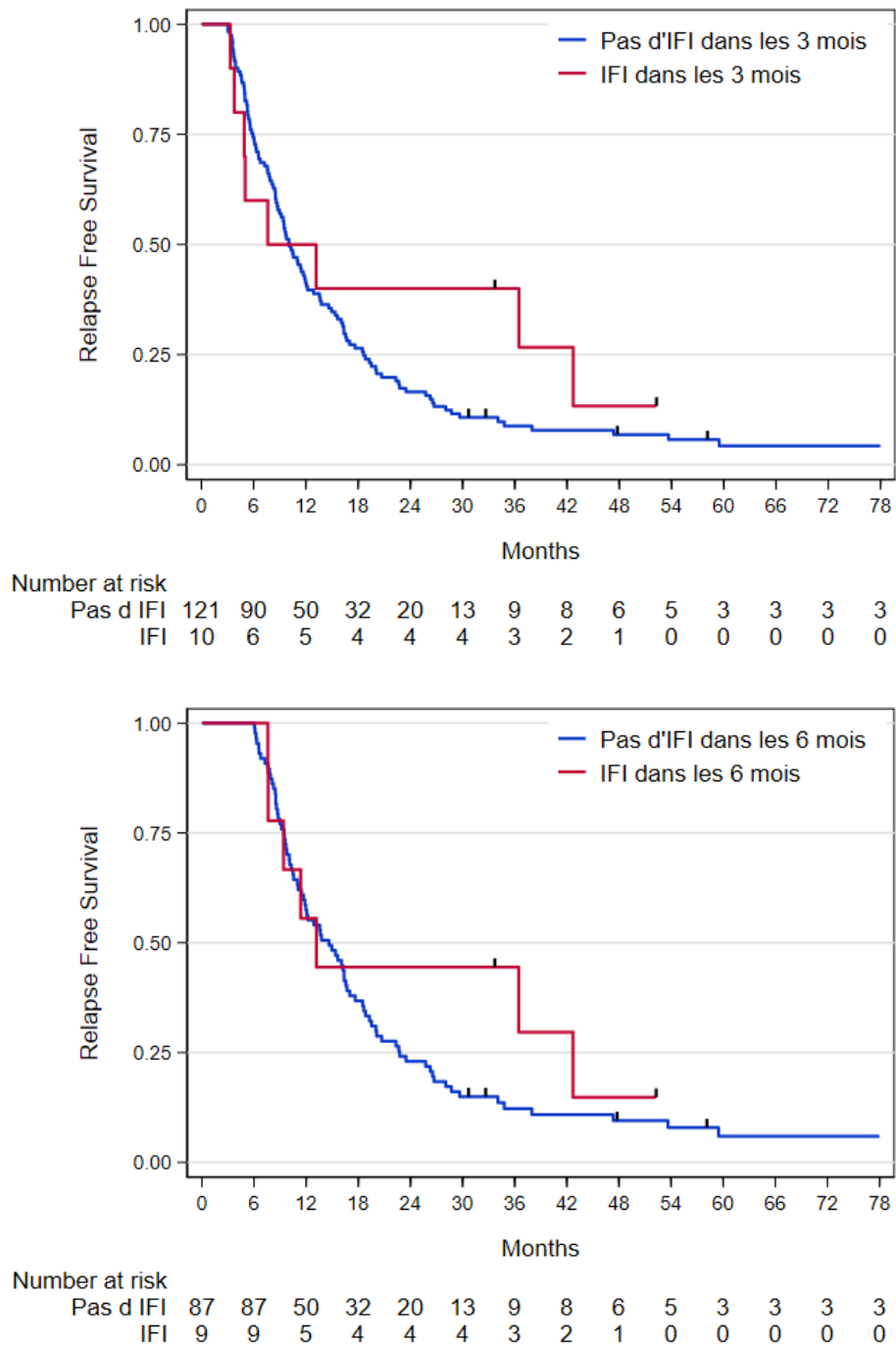
Concernant l'effectif total, la survie médiane sans progression (sans évolution défavorable de l'hémopathie maligne) était de 8,5 mois. A 6 mois, environ 62% des patients n'avaient pas présenté d'évolution défavorable, contre 35% à 1 an et 15% à 2 ans.

En analyse univariée, le pourcentage de blastes médullaires au diagnostic, la cytogénétique "mauvais/très mauvais" et le score IPSS-R "très haut risque" étaient associés de manière significative à une moins bonne survie sans progression. Pour les SMD-EB2, il n'existait qu'une tendance statistique à une moins bonne survie sans progression ( $p=0,07$ ). Le sexe et la présence d'une maladie auto-immune/inflammatoire n'étaient pas retrouvés comme facteurs de risque pronostiques, de même que le caractère secondaire de l'hémopathie ou les paramètres biologiques sanguins au C1J1. (Figure A2 et tableau A5 en annexe)

## Survie sans progression (IFI versus non IFI)

La survenue d'un événement IFI dans les 3 mois ou dans les 6 mois du début de l'AZA n'était pas associée à une moins bonne survie sans progression, que ce soit selon l'approche Cox ou Landmark. (Figure 5 et Tableau 10)

**Figure 5 : Survie sans progression (IFI versus non IFI)**





**Tableau 10 : Survie sans progression (IFI versus non IFI)**

<b>Analyse univariée (Approche Cox avec variable dépendante du temps)</b>		
	<b>HR [95%CI]</b>	<b>p-value</b>
IFI		0.872
Non	1.00	
Oui	0.95 [0.54; 1.70]	

<b>Analyse univariable (Approche Landmark)</b>		
	<b>HR [95%CI]</b>	<b>p-value</b>
IFI dans les 3 mois		0.3195
Non	1.00	
Oui	0.69 [0.34; 1.43]	

IFI dans les 6 mois		0.3642
Non	1.00	
Oui	0.70 [0.32; 1.52]	

### **Survie globale (effectif total, N=162)**

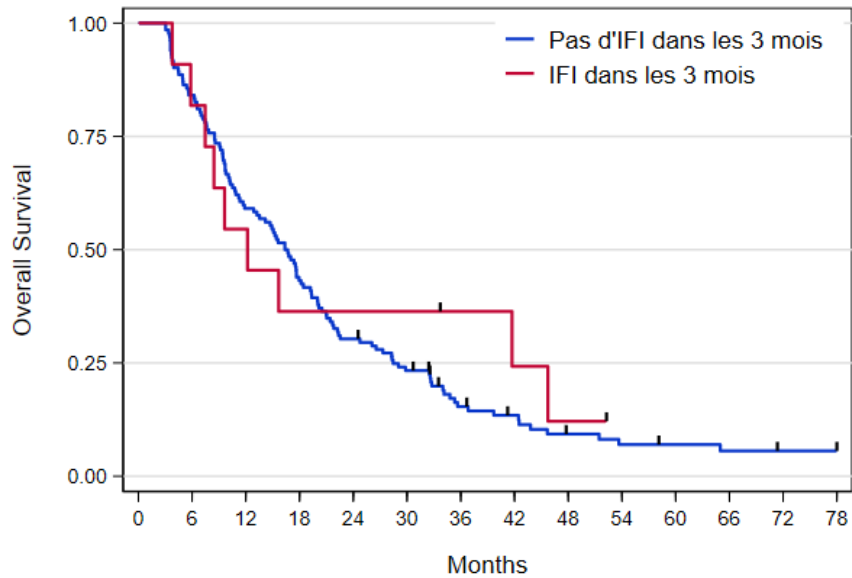
La survie globale médiane était de 13,2 mois. Seulement  $\frac{3}{4}$  des patients étaient vivants à 6 mois, contre la moitié à 1 an et un peu plus d'un quart à 2 ans.

En analyse univariée, le type SMD-EB2, le pourcentage de blastes médullaires au diagnostic, la cytogénétique "mauvais/très mauvais" et le score IPSS-R "très haut risque" étaient associés de manière significative à une moins bonne survie. L'âge, le sexe et la présence d'une maladie auto-immune/inflammatoire n'étaient pas retrouvés comme facteurs de risque pronostiques, de même que le caractère secondaire de l'hémopathie ou les paramètres biologiques sanguins au C1J1. (Figure A3 et Tableau A6 en annexe)

## Survie globale (IFI versus non IFI)

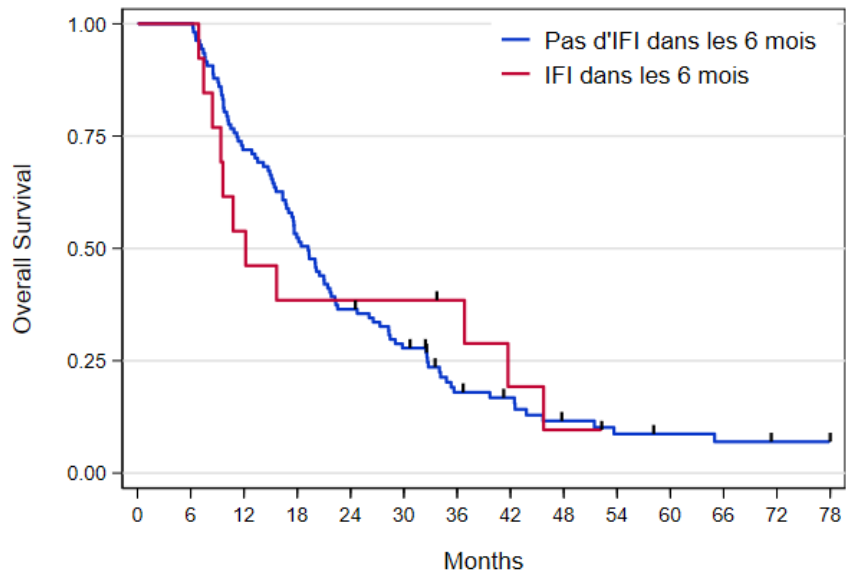
La survenue d'un événement IFI n'était pas associée à une moins bonne survie globale, que ce soit selon l'approche Cox ou Landmark. (Figure 6 et tableau 11)

**Figure 6 : Survie globale (IFI versus non IFI)**



Number at risk

Pas d'IFI	132	111	78	57	40	30	17	13	8	6	5	4	3	3
IFI	11	9	6	4	4	4	3	2	1	0	0	0	0	0



Number at risk

Pas d'IFI	107	107	77	56	39	29	16	13	8	6	5	4	3	3
IFI	13	13	7	5	5	5	4	2	1	0	0	0	0	0

**Tableau 11 : Survie globale (IFI versus non IFI)**

<b>Analyse univariée (Approche Cox avec variable dépendante du temps)</b>		
	<b>HR [95%CI]</b>	<b>p-value</b>
IFI		0.826
Non	1.00	
Oui	0.94 [0.53; 1.67]	

<b>Analyse univariable (Approche Landmark)</b>		
	<b>HR [95%CI]</b>	<b>p-value</b>
IFI dans les 3 mois		0.6027
Non	1.00	
Oui	0.83 [0.42; 1.65]	
IFI dans les 6 mois		0.9811
Non	1.00	
Oui	1.01 [0.54; 1.89]	

### **IFI et risque de récurrence/décès à 12 mois**

Le fait de présenter une IFI (critère binaire) dans le 1er, 3ème ou 6ème mois n'était pas associé à un risque accru de progression ou de décès. (Tableau A7 en annexe)

## 5. DISCUSSION ET COMPARAISON A LA LITTERATURE

Ce travail avait pour but d'étudier le risque d'IFI chez les patients atteints de SMD, de LMMC ou de LAM traités par AZA au CHU de Toulouse, puis d'analyser les caractéristiques de ces IFI et de rechercher d'éventuels facteurs de risque associés à leur survenue.

Notre étude rapporte une incidence d'IFI de 9,3% parmi 162 patients atteints de SMD, de LMMC ou de LAM traités par AZA. Dans la littérature, l'incidence d'IFI varie de 3,3% à 11,1% (Tableaux 1). Dans notre travail, 5 cas sur 18 étaient des diagnostics probables ou prouvés, ce qui correspondait à une incidence de seulement 2,5%, similaire à celle retrouvée dans l'étude de Tey et al.(41).

L'effectif total était comparable à ceux retrouvés dans la littérature (Tableaux 1). Nos choix vis-à-vis des paramètres et des caractéristiques étudiés étaient guidés par les facteurs de risque connus. En comparaison avec les autres études, notre population était plus âgée (74 ans contre 70 ans environ), hormis en ce qui concerne l'étude récente de Tey et al. qui retrouvait un âge comparable. Cette étude de 2021 retrouvait également une proportion comparable de patients atteints d'affection respiratoire chronique ou de maladie auto-immune/inflammatoire. Bien que nous ayons une proportion de patients sous corticothérapie plus importante que celle de Kim et al. (9,9% contre 0,5%), notre étude ne rapportait pas plus de cas d'IFI(40). Nos pratiques tendent à mettre en place une prophylaxie antifongique pour ces patients à risque sous corticothérapie puisque l'on observe que 50% d'entre eux en recevaient une. Ainsi, si l'on se base sur les facteurs de risque connus d'IFI, notre population était possiblement plus à risque car plus âgée et recevant plus souvent une corticothérapie.

L'AZA a l'AMM pour le traitement des SMD de haut risque et dans notre travail, cette catégorie de risque concernait plus de trois quart des patients atteints de SMD. Il s'agissait donc d'hémopathies malignes de pronostic péjoratif (IPSS-R élevé), avec presque 18% d'hémopathies secondaires, comparable aux 19,6% retrouvés chez Kim et al. A noter qu'il existait tout de même 7 patients atteints de SMD de faible risque (6% des SMD) et que 2 d'entre eux faisaient partie des cas d'IFI. Afin que notre population étudiée soit la plus homogène possible, nous avons décidé d'exclure les patients atteints de LAM avec taux de blastes médullaires supérieur à 30% et les patients aux antécédents d'allogreffe de CSH. Ceci n'est pas le cas de la plupart des études qui incluaient des LAM sans restriction sur le nombre de blastes médullaires. De plus, les patients atteints de LAM que nous avons inclus étaient essentiellement traités par AZA en première ligne. Falantes et al., qui comptaient

près de 30% de patients traités en deuxième ligne, rapportaient une incidence d'IFI probable ou prouvée bien plus élevée que la nôtre (10,9%) alors qu'elle était comparable lorsqu'il s'agissait uniquement des patients traités en première ligne (2,7%)(48). De la même manière, Trubiano et al. retrouvaient une incidence d'IFI probable ou prouvée à 8,8% mais parmi une population traitée en deuxième ligne dans 37% des cas(49).

Parmi l'effectif total, nous avons observé un taux de 37,7% de réponse positive à l'AZA, soit supérieur à celui retrouvé dans l'essai randomisé de 2009 ayant démontré le bénéfice de l'AZA (29%) (10). Ce taux était cependant superposable aux résultats de l'étude plus récente de Tey et al.

Les cas d'IFI que l'on observait étaient en grande partie des diagnostics possibles, avec seulement 5 cas d'IFI probables ou prouvés selon les critères de l'EORTC/MSG. Les études récentes, qui utilisent des outils diagnostiques similaires, retrouvent les mêmes difficultés diagnostiques. Comme attendu, les cas d'IFI étaient en majorité des API. Parmi les autres infections à moisissures, nous ne rapportons pas de cas de *Scedosporium* ni de *Fusarium* mais nous avons cependant observé trois cas de mucormycoses, infections peu rapportées dans la littérature. Un seul cas de candidémie a été recueilli, résultat attendu dans cette population traitée par AZA. En effet, ce traitement ne nécessite pas d'abord veineux et contrairement aux chimiothérapies intensives, n'est pas pourvoyeur de mucites responsables de potentielles translocations. Par ailleurs, l'AZA est administré sur un mode ambulatoire contrairement aux patients recevant une chimiothérapie intensive en hospitalisation bénéficiant d'un traitement de l'air. Malgré cette exposition fongique accrue, l'incidence d'IFI reste bien moindre.

La moitié des cas d'IFI a eu lieu entre l'administration du 2ème et du 3ème cycle, concordant avec les résultats des études précédentes. Ceci peut être expliqué par le fait que les premiers cycles sont une période où le risque infectieux induit par la maladie hématologique se surajoute à celui de l'AZA. Nous notons tout de même une part non négligeable d'IFI diagnostiquées après le 5ème cycle (16,7%).

Nous avons observé une négativité de toutes les antigénémies galactomannanes, résultat contrastant avec les antigénémies réalisées chez les patients traités par chimiothérapie intensive, qui sont plus fréquemment positives probablement du fait d'une altération des muqueuses avec diffusion hématologique des pathogènes. Par contre, la réalisation d'un scanner thoracique a permis de porter le diagnostic d'API pour treize patients, avec des images évocatrices d'API pour la plupart (Tableau 8). Dans la moitié des cas d'API, un LBA a pu être réalisé et un quart d'entre eux ont permis une identification microbiologique par la

culture du liquide, ce qui conforte l'intérêt de cet examen. Les causes de non réalisation de LBA étaient le plus souvent une thrombopénie réfractaire, ou bien l'état clinique du patient. Conformément aux recommandations internationales, le traitement antifongique curatif le plus souvent utilisé était le Voriconazole, chez des patients ne recevant pas de prophylaxie antifongique préexistante par azolés. Les concentrations résiduelles de Voriconazole étaient souvent élevées en début de traitement avec une part non négligeable de toxicité neurologique, ce qui confirme les variabilités interindividuelles pharmacocinétiques de ce traitement. Excepté dans un cas, la poursuite du traitement a été possible et celui-ci a été bien toléré à moyen terme.

Concernant les facteurs de risque, en analyse univariée, le taux de PNN au C1J1 n'apparaissait pas comme un facteur de risque d'IFI, contrairement aux résultats de l'étude de Kim et al. De ce fait, le critère de neutropénie sévère au C1J1 ne paraît pas suffisant pour recommander une prophylaxie antifongique, d'autant plus qu'un tiers de notre effectif total présente une neutropénie sévère au C1J1. Cela conduirait à traiter un nombre considérable de patients, engendrant un risque d'émergence de résistances par ailleurs. Tey et al retrouvaient comme facteur de risque d'IFI le taux de PNN à 3 mois de traitement. Dans notre travail, les taux de PNN au C2J1 et au C3J1 n'ont pas pu être analysés en tant que facteurs de risque. Par contre, nous notons qu'au diagnostic d'API, près de la moitié des patients (46,6%) présentait une neutropénie sévère depuis au moins 6 semaines. *A contrario*, 2 patients avaient un taux de PNN normal à l'initiation du dernier cycle.

Nous avons identifié une tendance statistique entre l'IPSS-R de très haut risque et le risque d'IFI.

Le reste de l'analyse des facteurs de risque retrouvait de manière étonnante un effet protecteur de l'âge supérieur à 70 ans. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les SMD secondaires, qui concernaient des patients plus jeunes parmi les patients IFI, sont des hémopathies plus graves et donnant lieu à des complications plus fréquentes. Kim et al. retrouvent d'ailleurs une association entre le caractère secondaire de l'hémopathie et la survenue d'une IFI.

Parmi les cas d'IFI, trois patients recevaient une corticothérapie mais ce paramètre n'a pas pu être analysé en tant que facteur de risque.

Il existe peu de recommandations vis-à-vis de l'intérêt d'une prophylaxie antifongique chez les patients recevant une chimiothérapie de "faible intensité". Les recommandations de l'ECIL 2018 s'appuient sur les résultats de l'étude de Pomares et al.(39). Cette étude rapportait un nombre de sujets à traiter par prophylaxie à 1/30 parmi tous les patients, et à 1/24 parmi les patients présentant une neutropénie sévère, pour éviter un cas d'IFI, soit

au-dessus du seuil qui conduit à recommander une prophylaxie. Dans notre travail, l'incidence d'IFI se situait au-dessus du seuil de 3,3% retrouvé par Pomares et al., tout comme dans les autres études réalisées depuis 2018. Cependant, lorsque l'on s'intéresse aux cas d'IFI probables ou prouvées, nous retrouvons une incidence plus faible, se rapprochant du résultat de l'étude de Pomares et al. (2,5% contre 1,6%), ce qui n'est pas en faveur de l'utilisation systématique d'une prophylaxie antifongique. L'Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommandent une prophylaxie antifongique si le risque d'API est supérieur à 6%(50).

Parmi notre population étudiée, seulement 9,3% des patients recevaient une prophylaxie antifongique et seul un cas d'IFI est survenu parmi eux, malgré des concentrations résiduelles dans la cible. Une grande partie de ces patients sous prophylaxie présentait un facteur de risque d'IFI connu (corticothérapie) ce qui laisse penser que des cas d'IFI ont pu potentiellement être évités, chez ces patients cumulant les facteurs de risque. Chez Tey et al., une prophylaxie était administrée chez 60% des patients (22% au C1J1) et malgré cela, l'incidence d'IFI probable ou prouvée était superposable à la nôtre.

Nous avons observé des réponses favorables au traitement des API avec 80% de réponses complètes et 20% de réponses partielles, obtenues à environ 2 mois de traitement. Ce taux de réponse peut être expliqué par un suivi régulier de l'imagerie thoracique (à J15, M1, J45 puis tous les mois) et un monitoring des concentrations résiduelles de Voriconazole ou d'Isavuconazole pour adaptation de la posologie. La décision d'une prophylaxie secondaire était adaptée à chaque patient selon les facteurs de risque. Il n'y a pas eu de nouvel épisode d'API à distance mais deux patients ont présenté une mucormycose alors qu'ils étaient en cours de traitement curatif d'une API, ce qui sous-entend un terrain à risque commun pour ces deux infections à moisissures.

Concernant l'évaluation de l'impact de l'IFI sur la prise en charge de l'hémopathie maligne, le report de l'AZA du fait de la complication infectieuse pourrait faire craindre une moindre réponse au traitement. Or, la réponse à l'AZA ne semblait pas être affectée, en comparaison aux résultats obtenus sur l'effectif global (40% contre 37,7%). Alors que seulement deux décès ont été possiblement attribués à l'IFI (mais avec évolution défavorable de l'hémopathie parallèlement), quatre patients ont pu recevoir une allogreffe de CSH et deux patients étaient encore vivants à la date des dernières nouvelles, pour un suivi médian de 52 mois. De façon inattendue, la survenue d'une IFI n'était pas associée à une mortalité accrue. Pour comparaison, alors que la médiane de survie globale des IFI s'élevait à 12,2 mois dans notre étude, Tey et al. retrouvaient une médiane inférieure à 6 mois. L'effectif restant faible, ces résultats sont à interpréter avec une certaine réserve.

Notre étude rapporte donc une incidence non négligeable d'IFI (9,3%) chez des patients atteints de SMD, de LMMC ou de LAM traités par AZA et recevant dans 9,3% des cas une prophylaxie antifongique mise en place devant la présence d'un facteur de risque connu supplémentaire d'IFI. Cette incidence, qui est comparable aux études réalisées antérieurement, s'abaisse à 2,5% lorsque l'on ne considère que les cas d'IFI probable ou prouvée, ce qui est en deçà des recommandations de prophylaxie antifongique. Nous insistons sur l'intérêt de la réalisation du LBA qui a permis de porter un diagnostic probable dans un quart des cas, car l'antigénémie galactomannane apparaît dans cette population comme un examen peu sensible. Une guérison de l'API était obtenue dans la plupart des cas (80%) sous couvert d'un contrôle régulier du scanner et des concentrations résiduelles d'antifongiques. Dans notre étude, la survenue d'une IFI n'avait pas de conséquence ni sur la réponse à l'AZA, ni sur la survie sans progression ou globale. Sur le plan statistique, nous n'avons pas identifié de facteurs de risque qui nous feraient recommander une prophylaxie ciblée. L'ensemble de ces résultats n'est donc pas en faveur de la mise en place d'une prophylaxie antifongique systématique pour les patients traités par AZA. Une prophylaxie antifongique ciblée peut être envisagée pour les patients qui cumulent les facteurs de risque connus d'IFI, en début de traitement par AZA.

Du fait de l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques notamment en biologie moléculaire, l'AZA est de plus en plus utilisé en association avec d'autres traitements, comme par exemple le Vénétoclax. Le risque infectieux semble majoré par rapport à un traitement par AZA en monothérapie et cela nécessite donc une poursuite de la surveillance du risque d'IFI (51,52).



## 6. CONCLUSION

Notre travail rapporte une incidence d'IFI à 9,3% parmi 162 patients atteints de SMD, de LMMC ou de LAM ayant initié un traitement par AZA entre janvier 2014 et décembre 2020 au CHU de Toulouse. Le diagnostic d'IFI probable ou prouvée concernait seulement 2,5% des patients, bien en dessous de l'incidence retrouvée chez les patients traités par chimiothérapie intensive et du seuil de recommandation de prophylaxie antifongique.

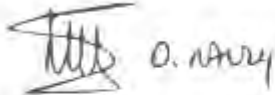
Dans 50% des cas, l'IFI a eu lieu entre le 2ème et le 3ème cycle d'AZA. Ce diagnostic reste difficile et la réalisation du LBA en est un élément clé, le galactomannane étant peu sensible dans cette population.

En analyse univariée, aucun facteur de risque d'IFI notable n'a été identifié. Le taux de PNN à l'initiation du traitement n'était pas associé à un risque d'IFI. Il existe néanmoins une tendance statistique pour les IPSS-R de très haut risque.

Dans notre étude, la survenue d'une IFI n'impacte ni la réponse à l'AZA ni la survie sans progression. Parmi les IFI, l'API reste majoritaire et la guérison complète est obtenue dans 80% des cas. La survenue d'une IFI n'est pas associée de manière statistiquement significative à un risque de mortalité accru.

Ces résultats ne sont pas en faveur de l'utilisation systématique d'un traitement antifongique en prophylaxie primaire dans cette population.

L'AZA est de plus en plus associé à d'autres thérapies ciblées/antinéoplasiques, faisant reconsidérer le risque infectieux fongique et l'intérêt d'une prophylaxie.

*Bon pour impression*  
  
*Pr Odile RAUZY*  
*Présidente du Jury*

Pr Odile RAUZY  
RPPS : 10002911898  
Chef de Service MEDECINE INTERNE  
I.U.C.T-O 1, Avenue Joliot Curie  
31059 TOULOUSE Cedex 9  
Tél. : 05.31.15.62.48

La Doyenne-Directrice du Département  
de Médecine, Maieutique et Paramédical

  
Professeure Odile RAUZY

## 7. RÉFÉRENCES

1. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 1 juill 2008;112(1):45-52.
2. Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2010;28(17):2847-52.
3. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 1 juill 2003;102(1):43-52.
4. Borate U, Norris BA, Statler A, Fu R, Bucy T, Sekeres MA. Representation of therapy-related myelodysplastic syndrome in clinical trials over the past 20 years. *Blood Adv*. 19 sept 2019;3(18):2738-47.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2391-405.
6. Gañán-Gómez I, Wei Y, Starczynowski D, Colla S, Yang H, Cabrero-Calvo M, et al. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. juill 2015;29(7):1458-69.
7. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 21 nov 2013;122(22):3616-27; quiz 3699.
8. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 20 sept 2012;120(12):2454-65.
9. Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019 : mise au point. *Rev Médecine Interne*. 1 sept 2019;40(9):581-9.
10. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. mars 2009;10(3):223-32.
11. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. juin 2020;189(6):1016-27.
12. Quesnel B, Guillermin G, Vereecque R, Wattel E, Preudhomme C, Bauters F, et al. Methylation of the p15(INK4b) gene in myelodysplastic syndromes is frequent and acquired during disease progression. *Blood*. 15 avr 1998;91(8):2985-90.
13. Filì C, Malagola M, Follo MY, Finelli C, Iacobucci I, Martinelli G, et al. Prospective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomatic and/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 juin 2013;19(12):3297-308.
14. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology*. févr 2016;55(2):291-300.
15. Santini V, Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Silverman LR, List A, et al. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine\*. *Eur J Haematol*. août 2010;85(2):130-8.
16. Gao C, Wang J, Li Y, Zhao H, Li R, Hou L, et al. Incidence and risk of hematologic toxicities with hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes

- and acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. août 2018;97(34):e11860.
17. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. oct 2012;97(10):1459-70.
  18. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 15 juin 2008;46(12):1813-21.
  19. Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, Vidal L, Aviv A, Gatt ME, et al. Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: a retrospective multicenter study. *Am J Hematol*. févr 2013;88(2):130-4.
  20. Latagliata R, Niscola P, Fianchi L, Aloe Spiriti MA, Maurillo L, Carmosino I, et al. Pulmonary infections in patients with myelodysplastic syndromes receiving frontline azacytidine treatment. *Hematol Oncol*. avr 2020;38(2):189-96.
  21. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mai 2015;21(5):490.e1-10.
  22. Valentine JC, Morrissey CO, Tacey MA, Liew D, Patil S, Peleg AY, et al. A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005 - 2016. *BMC Infect Dis*. 21 mars 2019;19(1):274.
  23. Souza L, Nouér SA, Morales H, Simões B, Solza C, Queiroz-Telles F, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. *Mycoses*. mars 2021;64(3):252-6.
  24. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother [Internet]*. 1 août 2018 [cité 1 févr 2021]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dky286/5063539>
  25. Paulussen C, Hallsworth JE, Álvarez-Pérez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, et al. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb Biotechnol*. mars 2017;10(2):296-322.
  26. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 30 avr 2009;360(18):1870-84.
  27. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 12 sept 2020;71(6):1367-76.
  28. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother*. janv 2011;66 Suppl 1:i5-14.
  29. Gianella P, Gasche-Soccal P, van Delden C, Hachulla AL, Rochat T. [Invasive pulmonary aspergillosis and chronic pulmonary aspergillosis]. *Rev Med Suisse*. 19 nov 2014;10(451):2202-7.
  30. Leeflang MMG, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJPM, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 déc 2015;2015(12):CD007394.
  31. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. mai 2018;24:e1-38.
  32. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines

- for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. mars 2017;102(3):433-44.
33. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 8 août 2002;347(6):408-15.
  34. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 20 févr 2016;387(10020):760-9.
  35. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. févr 2012;54 Suppl 1:S35-43.
  36. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 sept 2005;41(5):634-53.
  37. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. déc 2019;19(12):e405-21.
  38. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 8 oct 2015;373(15):1445-56.
  39. Pomares H, Arnán M, Sánchez-Ortega I, Sureda A, Duarte RF. Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal prophylaxis? *Mycoses*. août 2016;59(8):516-9.
  40. Kim GY (Geeny), Burns J, Freyer CW, Hamilton KW, Frey NV, Gill SI, et al. Risk of invasive fungal infections in patients with HIGH-RISK MDS and AML receiving hypomethylating agents. *Am J Hematol*. juill 2020;95(7):792-8.
  41. Tey A, Shaw B, Cardamone L, Shepherd S, Paul E, Rogers B, et al. Risk factors for invasive fungal infection in 5-azacytidine treated patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol*. 7 avr 2021;ejh.13631.
  42. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 11 avr 2013;121(15):3005-15.
  43. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol*. août 1976;33(4):451-8.
  44. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 22 juill 2010;116(3):354-65.
  45. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 janv 2017;129(4):424-47.
  46. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 15 juill 2006;108(2):419-25.
  47. Platzbecker U, Fenaux P, Adès L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 7 mars 2019;133(10):1020-30.
  48. Falantes JF, Calderón C, Márquez-Malaver FJ, Aguilar-Guisado M, Martín-Peña A, Martino ML, et al. Patterns of infection in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia receiving azacitidine as salvage therapy. Implications for primary

- antifungal prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. févr 2014;14(1):80-6.
49. Trubiano JA, Dickinson M, Thursky KA, Spelman T, Seymour JF, Slavin MA, et al. Incidence, etiology and timing of infections following azacitidine therapy for myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 3 oct 2017;58(10):2379-86.
  50. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2018;36(30):3043-54.
  51. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 13 août 2020;383(7):617-29.
  52. Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, Herbrecht R, Maertens J, Menna P, et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (IHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia*. mai 2022;36(5):1215-26.

## 8. ANNEXES

**Tableau A1 : Classification OMS 2016 des SMD**

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
<b>MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)</b>					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
<b>MDS with excess blasts (MDS-EB)</b>					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
<b>MDS, unclassifiable (MDS-U)</b>					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

\*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10<sup>9</sup>/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10<sup>9</sup>/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10<sup>9</sup>/L

†If *SF3B1* mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

*D'après Arber DA et al., 2016, Blood*

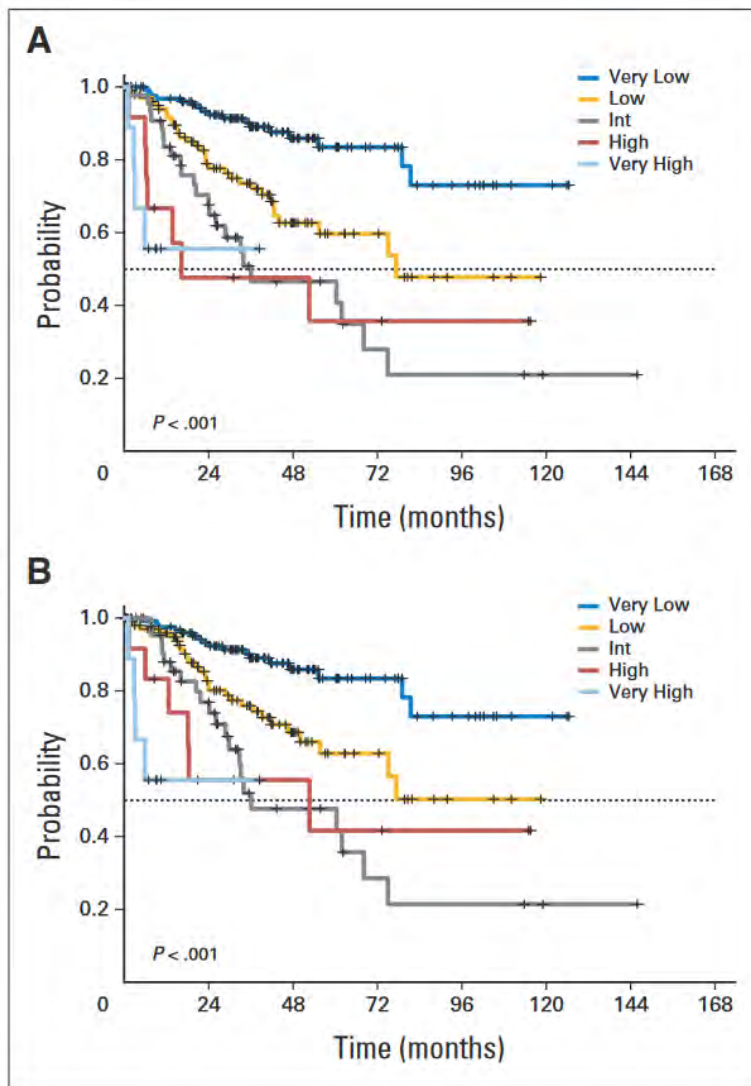
**Tableau A2 : Score pronostique IPSS-R 2012**

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good	—	Good	—	Intermediate	Poor	Very poor
BM blast, %	≤ 2	—	> 2% < 5%	—	5%-10%	> 10%	—
Hemoglobin	≥ 10	—	8- < 10	< 8	—	—	—
Platelets	≥ 100	50- < 100	< 50	—	—	—	—
ANC	≥ 0.8	< 0.8	—	—	—	—	—

Risk category	Risk score
Very low	≤ 1.5
Low	> 1.5-3
Intermediate	> 3-4.5
High	> 4.5-6
Very high	> 6

*D'après Arber DA et al., 2016, Blood*

Figure A1 : IPSS-R et survie sans transformation en LAM (A) / survie globale (B)



D'après Arber DA et al., 2016, Blood

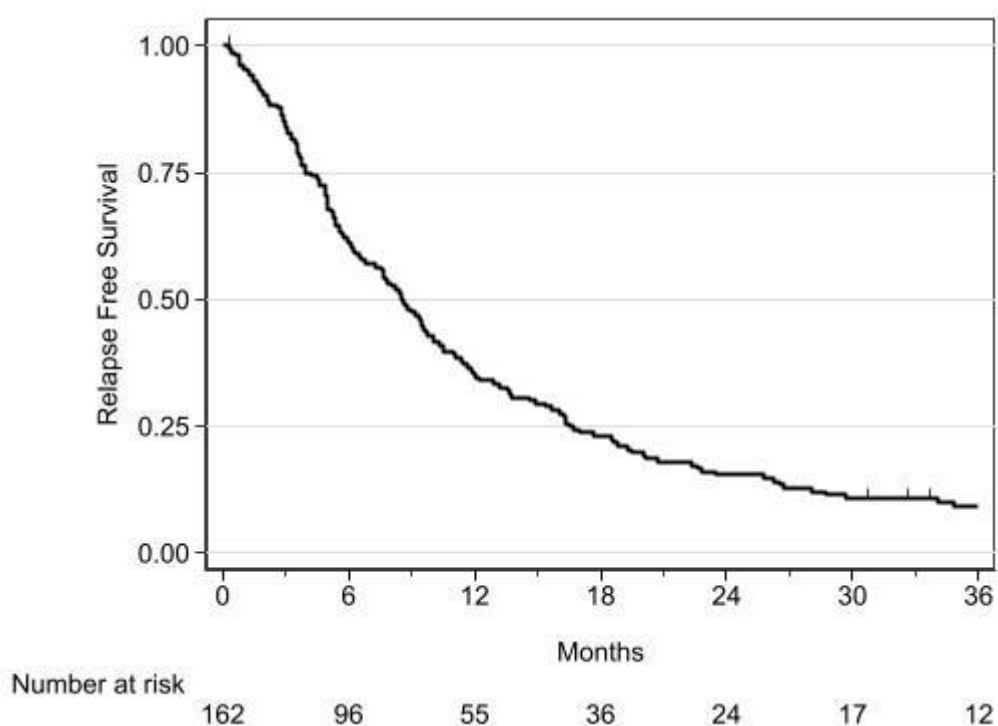
Tableau A3 : Cycles d'AZA

Nombre total de cycles d'AZA	Nombre de patients (%), N = 162
1	15 (9.3)
2	14 (8.6)
3	14 (8.6)
4	17 (10.5)
5	15 (9.3)
6	12 (7.4)
>6	75 (46.3)

**Tableau A4 : IFI et cycles d'AZA**

Cycle AZA n°	Nombre patients (%), N = 18
1	2 (11.1)
2	9 (50)
3	3 (16.7)
4	1 (5.6)
5	3 (16.7)

**Figure A2 : Survie sans progression (courbe de survie)**



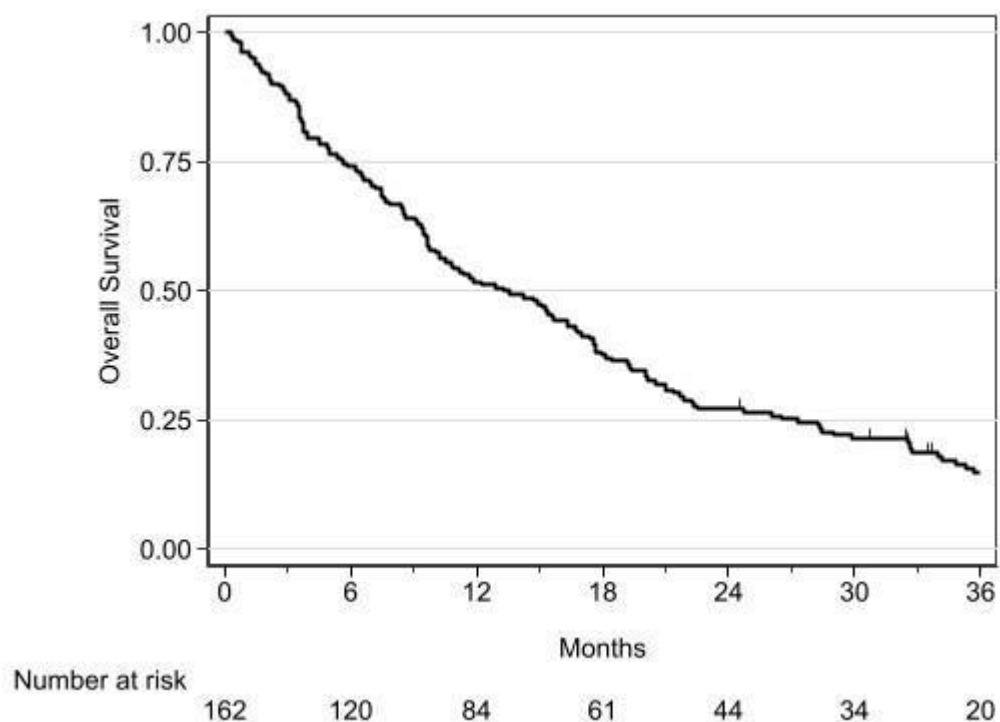
**Tableau A5 : Survie sans progression (facteurs pronostiques)**

	Analyse univariée (Modèle de Cox et test du Logrank)	
	HR [95%CI]	p-value
Sexe		0.8837
Féminin	1.00	
Masculin	0.98 [0.70; 1.37]	
Âge (C1J1)		0.6563
< 70 ans	1.00	
>= 70 ans	1.08 [0.77; 1.53]	



Âge (C1J1)	1.00 [0.98; 1.02]	0.809
Affection respiratoire chronique à risque d'IFI		0.3633
Non	1.00	
Oui	1.25 [0.77; 2.00]	
Profession à risque d'IFI		0.1038
Non	1.00	
Oui	1.39 [0.93; 2.06]	
Maladie auto-immune, inflammatoire		0.7163
Non	1.00	
Oui	0.92 [0.59; 1.44]	
Hémopathie secondaire		0.3068
Oui	1.00	
Non	0.80 [0.53; 1.22]	
SMD : type		0.0730
EB1	1.00	
EB2	1.47 [0.96; 2.26]	
SMD : cytogénétique		0.0005
Très bon/bon	1.00	
Intermédiaire	1.77 [1.00; 3.13]	
Mauvais/très mauvais	2.30 [1.49; 3.55]	
SMD : IPSS-R	1.38 [1.21; 1.56]	<0.001
SMD : IPSS-R		<0.0001
Très faible/faible/Intermédiaire	1.00	
Haut	1.58 [0.89; 2.83]	
Très haut	3.01 [1.70; 5.33]	
Blastes médullaires	1.03 [1.00; 1.05]	0.017
PNN (diagnostic)	1.02 [0.99; 1.04]	0.203
Plaquettes (C1J1)	1.00 [1.00; 1.00]	0.216
Hémoglobine (C1J1)	0.97 [0.89; 1.07]	0.583

**Figure A3 : Survie globale (courbe de survie)**



**Tableau A6 : Survie globale (facteurs pronostiques)**

	Analyse univariée (Modèle de Cox et Test du Logrank)	
	HR [95%CI]	p-value
Sexe		0.5295
Féminin	1.00	
Masculin	0.90 [0.64; 1.26]	
Âge (C1J1)		0.6241
< 70 ans	1.00	
>= 70 ans	1.09 [0.77; 1.55]	
Âge (C1J1)	1.00 [0.98; 1.02]	0.725
Affection respiratoire chronique à risque d'IFI		0.1713
Non	1.00	
Oui	1.40 [0.86; 2.27]	
Profession à risque d'IFI		0.5917
Non	1.00	
Oui	1.11 [0.75; 1.65]	

Maladie auto-immune, inflammatoire		0.6365
Non	1.00	
Oui	0.90 [0.57; 1.41]	
Hémopathie secondaire		0.1421
Oui		
Non	1.00	
	0.73 [0.49; 1.11]	
SMD : type		0.0163
EB1	1.00	
EB2	1.68 [1.10; 2.58]	
SMD : cytogénétique		0.0002
Très bon/bon	1.00	
Intermédiaire	1.62 [0.91; 2.86]	
Mauvais/très mauvais	2.46 [1.59; 3.79]	
SMD : IPSS-R	1.42 [1.25; 1.61]	<0.001
SMD : IPSS-R		<0.0001
Très faible/faible/Inte rmédiaire	1.00	
Haut	1.45 [0.82; 2.58]	
Très haut	3.13 [1.79; 5.48]	
Blastes médullaires	1.04 [1.01; 1.06]	0.001
PNN (diagnostic)	1.00 [0.98; 1.02]	0.793
Plaquettes (C1J1)	1.00 [1.00; 1.00]	0.100
Hémoglobine (C1J1)	0.99 [0.90; 1.08]	0.758

**Tableau A7 : IFI et risque de progression/décès à 12 mois**

<b>Progression/Décès à 12 mois</b>				
				Total (N = 162)
<b>Progression ou Décès dans les 12 mois (n=156)</b>				
Non				55 (35.3%)
Oui				101 (64.7%)
Missing				6

<b>IFI à 1,3,6 mois vs Progression/Décès à 12 mois</b>				
	Total (N = 156)	Récidive ou Décès dans les 12 mois		p-value
		Non (N = 55)	Oui (N = 101)	
<b>IFI dans le 1er mois (n=150)</b>				
Non	147 (98.0%)	54 (98.2%)	93 (97.9%)	1.0000
Oui	3 (2.0%)	1 (1.8%)	2 (2.1%)	
Missing	6	0	6	
<b>IFI dans les 3 mois (n=137)</b>				
Non	126 (92.0%)	50 (90.9%)	76 (92.7%)	0.7551
Oui	11 (8.0%)	5 (9.1%)	6 (7.3%)	
Missing	19	0	19	
<b>IFI dans les 6 mois (n=118)</b>				
Non	103 (87.3%)	50 (90.9%)	53 (84.1%)	0.2699
Oui	15 (12.7%)	5 (9.1%)	10 (15.9%)	
Missing	38	0	38	

---

## **Infections fongiques invasives chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques et de leucémies aiguës myéloïdes traités par Azacitidine : incidence, facteurs de risque et caractéristiques**

---

### RÉSUMÉ :

**Introduction** : ce travail avait pour but de déterminer l'incidence des infections fongiques invasives (IFI) chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique, de leucémie myélomonocytaire chronique ou de leucémie aiguë myéloïde, traités par Azacitidine (AZA). Les objectifs secondaires étaient d'analyser les caractéristiques diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de ces IFI, ainsi que de rechercher des facteurs de risque associés à leur survenue. **Méthodes** : étaient inclus de manière rétrospective les patients ayant reçu au moins un cycle d'AZA entre janvier 2014 et décembre 2020 au CHU de Toulouse. Les cas d'IFI étaient analysés et leurs caractéristiques comparées aux autres patients. **Résultats** : 162 patients étaient inclus dans l'analyse avec une incidence d'IFI à 9,3%, survenant dans la moitié des cas entre le 2ème et le 3ème cycle. L'incidence d'IFI de diagnostic probable ou prouvé s'élevait à 2,5%. Il existait une tendance statistique à l'association entre un score IPSS-R de très haut risque et une IFI. Une guérison complète a été obtenue dans 80% des cas d'aspergilloses pulmonaires invasives. Le taux de réponse à l'AZA n'était pas affecté et la survenue d'une IFI n'était pas associée à une mortalité accrue. **Conclusion** : L'incidence d'IFI parmi cette population traitée par AZA reste non négligeable et est comparable à celle retrouvée dans la littérature. La faible incidence d'IFI probables et prouvées, l'absence d'identification de facteurs de risque et les caractéristiques pronostiques observées ne sont pas en faveur d'une prophylaxie antifongique systématique.

**TITRE EN ANGLAIS** : Incidence, risk factors and characteristics of invasive fungal infections in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias treated with Azacitidine.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS** : Azacitidine, infection fongique invasive, aspergillose pulmonaire invasive, syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë myéloïde, mucormycose, candidémie, prophylaxie antifongique, épidémiologie, incidence, facteurs de risque, survie

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE** :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Karen DELAVIGNE