

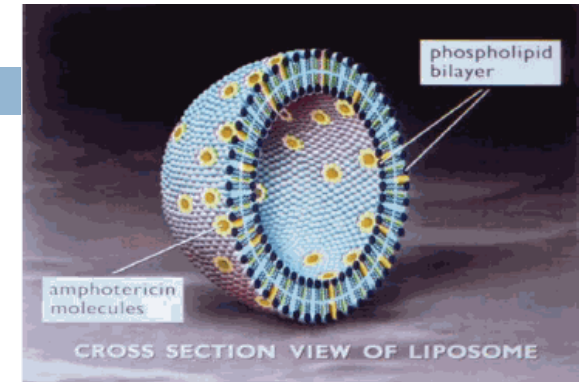
AMBISOME[®] DANS L'HISTOPLASMOSE : *Entre théorie et pratique...*

D. Ardillon, KA. Dinh Van

Centre Médico-Chirurgical de Kourou

RAPPELS SUR L'AMBISOME

- Amphotéricine B liposomale
- Indications :
 - ▣ Infections fongiques sévères
 - ▣ Cas de l'histoplasmose : Protocole thérapeutique temporaire (PTT)
 - « *Histoplasmose chez le VIH+, si altération préexistante et persistante de la fonction rénale* »
- Profil de tolérance rénale >> ampho B conventionnelle (Fungizone®)
- Dépenses pharma ABL >> ABC (x100)



FICHE DE PRESCRIPTION



ORDONNANCE
 Dénomination Commune Internationale :
Amphotéricine B liposomale
 Nom commercial :
AMBISOME®

AP-HP 2012
 Version : 4
 Création : 2008
 Révision : Février 2012

Prescripteur	Patient
Nom :	Nom :
N° RPPS :	Prénom :
Hôpital :	Date de naissance :
Service :	NIP/ANDA :
UA :	Surface corporelle (m ²) :
Telephone :	Poids (Kg) :

Indications AMM : Groupe I

Infections fongiques invasives à *Aspergillus* (traitement) en alternative thérapeutique si échec ou intolérance au voriconazole

Infections fongiques invasives à *Candida* (traitement) si insuffisance rénale sous amphotéricine B¹ ou si altération¹ préexistante et persistante de la fonction rénale

Cryptococcose neuroméningées chez VIH+ (traitement) si insuffisance rénale sous amphotéricine B¹ ou si altération¹ préexistante et persistante de la fonction rénale

Infections fongiques présumées chez neutropénique fébrile (traitement empirique)²

Leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimonies

Candidoses à localisation oculaire, méningée ou endocardique avec insuffisance rénale, en association avec la 5 fluorocytosine

Protocoles Thérapeutiques Temporaires : Groupe II

Infections fongiques en hématologie (prophylaxie secondaire), si CI ou échec à un traitement antérieur azolé³

Infection fongique invasive si insuffisance rénale ou association avec un traitement néphrotoxique chez neutropénique ou allogreffé et si antifongiques azolés non utilisables

Candidoses invasives en réanimation (traitement préemptif) chez insuffisants rénaux, avec tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida sp.* résistant au fluconazole et facteurs de risque de candidose invasive

Zygomycose ou mucormycose si intolérance rénale à l'amphotéricine B

Histoplasmoses chez VIH +, si altération préexistante et persistante de la fonction rénale

Leishmaniose viscérale

Autre motif de prescription (à justifier dans le dossier du patient)

Préciser

Prescription

Amphotéricine B liposomale : mg/kg/j soit mg/j pendant jours

Date : .../.../... Signature :

Cadre réservé à la Pharmacie

Médicament dispensé	Quantité	Numéro d'ordonnancier
Ambisome® 50mg

Date : .../.../... Signature :

¹ Définie par l'élévation de la créatininémie > 220 µmol/l ou l'abaissement de la clairance de la créatinine < 25 ml/min.
² Bénéfice maximal chez greffés de moelle allogénique, AD avec neutropénie ≥ à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques.
³ Fluconazole si candidose antérieure, voriconazole si aspergillose antérieure.

HISTOPLASMOSE EN GUYANE

□ Agent causal : *Histoplasma Capsulatum*

□ Epidémiologie :

□ Guyane = région de forte endémie

□ Physiopathologie :

□ contamination pulmonaire

□ Clinique

□ Syndrome grippal, toux dyspnée, signes Rx

□ VIH : infection disséminée, atteinte polyviscérale. Mais toutes formes possibles , dont fièvre isolée.

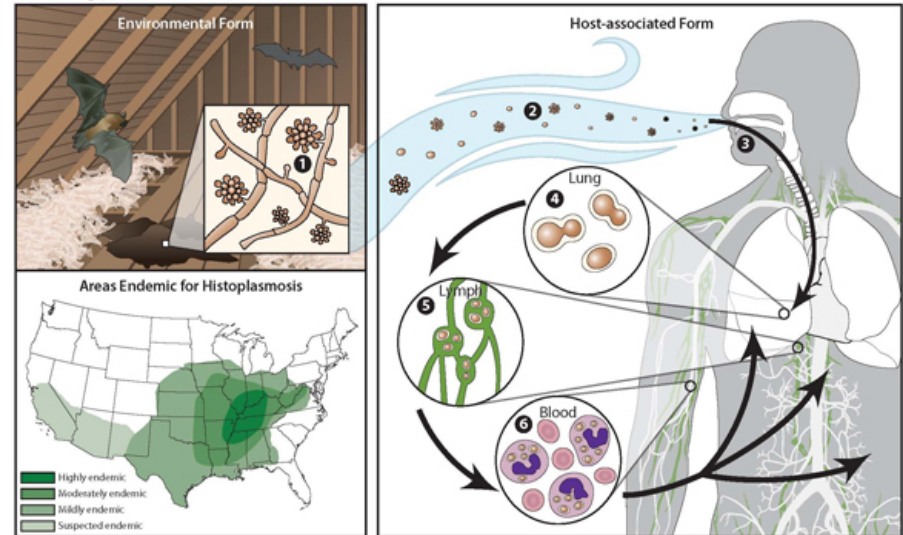
□ Diagnostic (différentiel avec la tuberculose)

□ examen direct-prélèvement sur tissus infecté : moelle, biopsie digestive, LBA, etc.

□ Attitude thérapeutique :

□ Amphotéricine B + relais itraconazole P.O. (400mg/j)

Biology of Histoplasmosis



In the environment, *Histoplasma capsulatum* exists as a mold (1) with aerial hyphae. The hyphae produce macroconidia and microconidia (2) spores that are aerosolized and dispersed. Microconidia are inhaled into the lungs by a susceptible host (3). The warmer temperature inside the host signals a transformation to an oval, budding yeast (4). The yeast are phagocytized by immune cells and transported to regional lymph nodes (5). From there they travel in the blood to other parts of the body (6).



DONNEES ECONOMIQUES

- Coût significatif pour les établissements
 - ▣ Données 2011
 - 75 000 € pour le CMCK en 2011
 - 208 085 € pour les 3 établissements en Guyane
 - +44% entre 2010 et 2011 pour 3 établissements

- Produit hors GHS :
 - ▣ Tarif de responsabilité = 152 € TTC/flacon 50 mg (hors frais approche)
 - ▣ Coût d'un traitement de 14 jours (3mg/kg, 70kg) = 9000 €
 - ▣ Remboursement conditionné au respect des règles de BU

- Conditions de conservation : +2 à +25°C
 - ▣ Livraison chaîne du froid

PROBLEMATIQUES

Cas de l'histoplasmosse

□ **PTT erroné** (schéma d'administration de la leishmaniose viscérale:18-24 mg/kg en 6 perfusions)

□ **Recommandations divergentes:**

□ Pas AMM-PTT : réservé aux patients avec altération de la fonction rénale

□ Bibliographie et recommandations d'expert (1) :

- Traitement de 1^{ère} intention (1-2 semaines)
- Efficacité globale supérieure (ABL 88% > ABC 64%)
- Diminution fréquence de décès (ABL 2% < ABC 13%)
- Diminution néphrotoxicité (ABL 9 % < ABC 37%)

→ **Quid de lecture critique d'un article médical?**

□ **Patients VIH :**

□ Fonction rénale altérée dans 15 à 38% des cas (Clairance rarement calculée en pratique)

□ Altération de l'état général

□ Amphotéricine B classique et iatrogénie +++

□ Hospitalisation : ut. Possible de produits néphrotoxiques : aminosides, produits Rx

□ **Coût +++**

(1) Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, Lancaster D, Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 2002 Jul 16;137(2):105-9

PRESENTATION DE L'ETUDE

□ Objectifs

- Evaluer la pertinence a priori / a posteriori des prescriptions d'ABL f(AMM/PTT/biblio)
- Objectiver la nécessité de révision du PTT
- Emettre des recommandations nationales sur la base d'une étude régionale

□ Patients et méthode

- Période : 1^{er} janvier au 31 décembre 2011
- Périmètre : toutes les prescriptions d'Ambisome® du CHAR, CHOG, CMCK
- Elaboration d'une [fiche de recueil](#)
- Analyse des dossiers
- Elaboration d'un masque de saisie (Epi Info V6)
- Saisie des données sur Epi Info V6 et contrôle de cohérence
- Extraction et analyse des données
- Plan d'action

FICHE DE RECUEIL

FICHE DE RECUEIL

PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS D'AMBISOME® 2011

Etablissement : CHAR CHOG CMCK

Nom : [][][] Prénom : [][][] IPP : [][][][][][][][][][]

Age : [][][] ans Poids : [][][] kg

Sexe : féminin masculin

Service d'hospitalisation :

Durée de l'hospitalisation : [][][] jours

Facteurs de risque :

- immunodépression
- hémopathie
- prématuré
- greffe
- cancer
- pathologie respiratoire chronique
- HIV
- chirurgie lourde

Données cliniques au moment de la 1^{ère} prescription d'Ambisome® :

- fièvre
- signes radiologiques
- signes pulmonaires
- choc septique
- Autres : _____

Données biologiques au moment de la 1^{ère} prescription d'Ambisome® :

PNN : [][][], [][][] G/mm3 Plaquettes : [][][], [][][] G/mm3
Créatinine : [][][] µmol/L Clairance de la créatinine (à calculer) : [][][]
LDH : [][][] µmol/L Ferritine : [][][] µG/L

- hémoculture positive
- examen mycologique positif (hors hémoc)
- sérodiagnostic positif
- aspergillus
- candida
- histoplasma
- zygomyces
- leishmania

Pertinence de la prescription d'Ambisome® à l'initiation du traitement:

- indication AMM
- bibliographie
- indication PTT
- autre
- posologie pertinente

RESULTATS - CMCK

Nombre de dossiers = 11

Pertinence de la prescription

	A priori	A posteriori
AMM	10%	27%
PTT	10%	27%
Bibliographie	90%	73%
Recommandations experts	90%	73%

Données cliniques

Indicateur	Résultat
Fonction rénale	Cl (créatinine) > 60 mL/min dans 90% des cas
Amélioration clinique	82% des cas
Survie	91% des cas

ANALYSE ET PLAN D'ACTION

- Prescriptions pertinentes :
 - Conformes aux recommandations experts
 - PTT faux
 - Succès thérapeutique
 - Prescription en 1^{ère} intention sans altération de la fonction rénale

- VIH : priorité régionale (SROS)

- Actions menées ou engagées au CMCK:
 - Courrier au laboratoire Gilead
 - Fiche bon usage Ambisome[®] : marge thérapeutique étroite (rénal/cardiaque)
 - Vigilance +++ : décès par confusion entre les formes injectables d' AB.
 - Intérêt d'un double ou triple référencement?

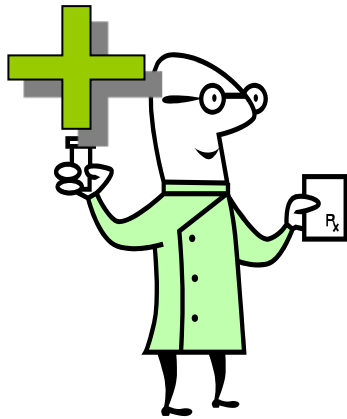
- Proposition d'actions :
 - Modification du PTT (concordance avec rapport Yéni)
 - Remontée des données à l'ANSM
 - Réalisation d'une étude post-AMM par le laboratoire

FICHE DE BON USAGE

Fiche n° 1 anti-infectieux : Ambisome® (amphotéricine B liposomale) 50mg inj Voie Intra-Veineuse

Présentation	Poudre 50mg : flacon de 30ml
Conservation des spécialités	Au réfrigérateur : +2°C-+25°C A l'abri de la lumière Ne pas congeler
Reconstitution	Eau ppi : 12ml Concentration finale : 4mg/ml <u>NE PAS RECONSTITUER AVEC DU NaCl</u> Agiter chaque flacon immédiatement après la dilution pendant au moins 15 secondes. La suspension d'Ambisome est jaune et transparente
Dilution	Glucose 5% Concentration finale comprise entre 0.2mg/ml et 2mg/ml Aspirer la quantité d'Ambisome reconstituée dans une seringue stérile, attacher le filtre fourni de 5µ et instiller le contenu dans la quantité appropriée de G5%
Conservation	Après reconstitution : 7 jours à +2°C - +8°C à l'abri de la lumière Après dilution : 7 jours à +2°C - +8°C à l'abri de la lumière

CONCLUSIONS



Question de
point de vue...



© Can Stock Photo - csp2945960



**Un déremboursement serait-il bien raisonnable ?
Surcoût compensé par la diminution de la DMS?**