

DESC Paris 13 octobre 2015



Antifongiques actualités

Prof. Jacques REYNES

- . Département de Maladies infectieuses et tropicales, CHU Montpellier
- . Unité Mixte Internationale «TransVIHMI » (UMI 233, INSERM U1175)



Prof J Reynes octobre 2015



Déclaration de potentiels liens d'intérêts :

Jacques REYNES

- Consultant, ou membre d' un conseil scientifique, ou intervenant dans un symposium, ou ayant bénéficié d' un soutien pour un déplacement d' un laboratoire pharmaceutique:

Abbvie, Astellas, BMS, Gilead, MSD, Pfizer, Janssen, ViiV Healthcare

- Investigateur principal d' un essai de l' industrie pharmaceutique:

BMS, GSK- ViiV Healthcare, Gilead, MSD, Janssen

- Parts sociales ou actions dans un laboratoire pharmaceutique:

Aucune

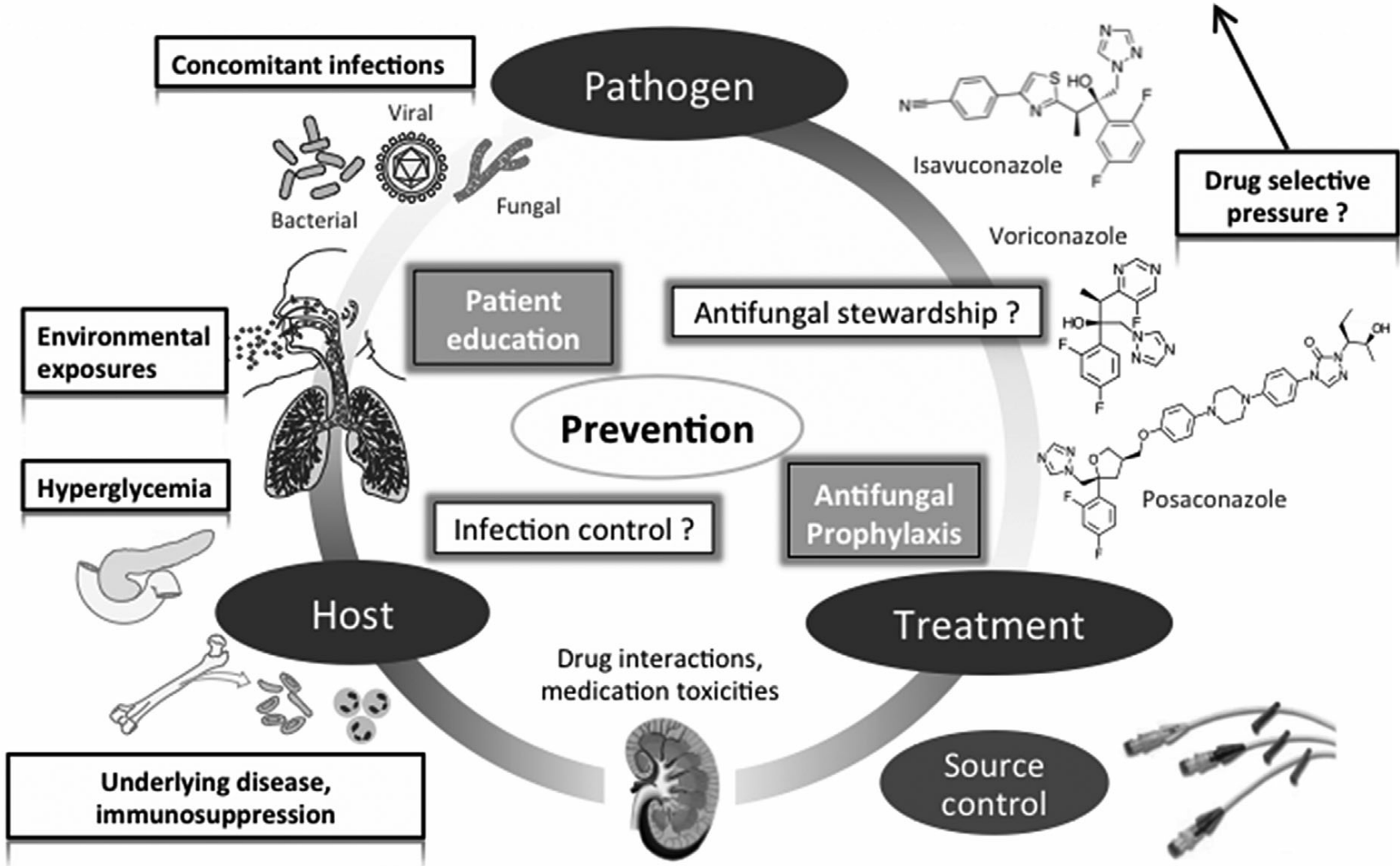
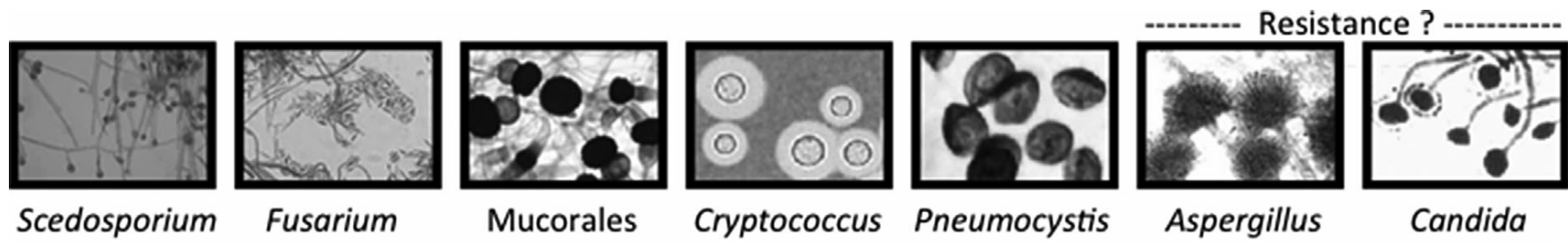
Infections fongiques invasives en 2015

Antifongiques : Actualités

Plan

1. Evolution du contexte épidémiologique
2. Outils mycologiques
3. Agents antifongiques : nouvelles indications, formulations, molécules, pharmacovigilance récente
4. Evolution des stratégies d'usage des antifongiques

-



Evolution du contexte épidémiologique des IFI

- Circonstances de survenue
 - Immunodépressions induites et acquises (chimiothérapies, transplantations d'organes, greffes de moelle, immunosuppresseurs, corticothérapies, biothérapies)
 - Soins « intensifs » (ruptures des barrières et agressions)
 - Matériels étrangers (ostéo-articulaires, neurochir, cardio-vasc.+++)
 - Epidémies liées aux soins (USA: inj méthylprednisolone contaminée par *Exserohilum rostratum*, France: *Geotrichum clavatum*-*Saprochaete clavata*)
- Incidence et mortalité restant élevées
- Influence de l'usage des antifongiques sur les espèces et leur sensibilité

Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar¹, Olivier Lortholary^{2,3}, Françoise Dromer², Bruno Coignard¹, Didier Che (d.che@invs.sante.fr)¹

Tableau 1 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2001-2010 : cas et décès par type d'infection / *Table 1 Invasive fungal infections in metropolitan France, 2001-2010: cases and deaths by type of infection*

	Cas				Décès			
	N	Hommes (%)	Âge (ans) Médiane, IQ*	Incidence**	N	Hommes (%)	Âge (ans) Médiane, IQ*	Létalité (%)
Candidémies	15 559	58,8	64 [51-75]	2,5	6 217	59,9	69 [56-77]	40,0
Pneumonies à <i>Pneumocystis</i>	9 365	71,3	44 [37-55]	1,5	862	71,9	58 [43-70]	9,2
Aspergilloses invasives ¹	8 563	63,9	58 [45-68]	1,4	2 443	66,7	61 [49-71]	28,5
Cryptococcoses ²	1 859	72,3	43 [36-55]	0,3	278	73,4	49 [39-65]	15,0
Mucormycoses ³	530	57,7	58 [43-71]	0,1	89	62,9	57 [44-67]	16,8
Total	35 876	63,9	56 [42-70]	5,9	9 889	63,1	65 [53-75]	27,6

* IQ : intervalle interquartile ; **cas pour 100 000 personnes par an.

¹ Dont 91,7% pulmonaires et 8,3% disséminées.

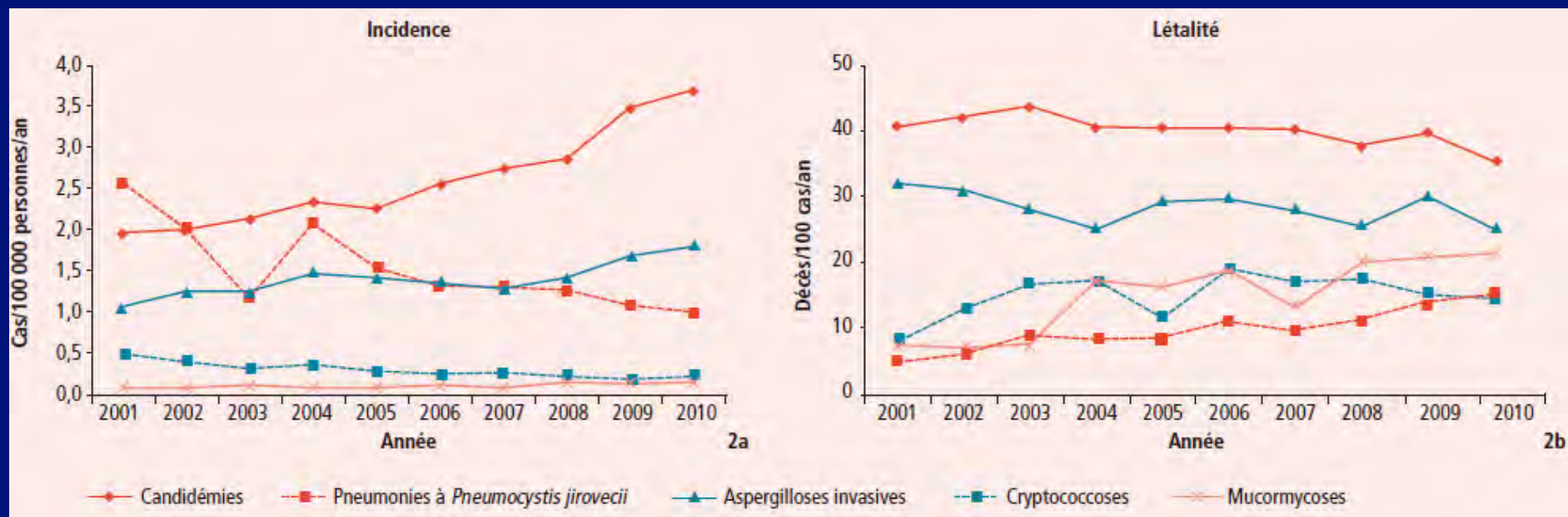
² Dont 63,8% cérébrales ou disséminées.

³ Dont 50,9% pulmonaires, rhinocérébrales ou disséminées et 16,9% cutanées.

Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar¹, Olivier Lortholary^{2,3}, Françoise Dromer², Bruno Coignard¹, Didier Che (d.che@invs.sante.fr)¹

évolution des taux annuels d'incidence (2a) et de létalité (2b)

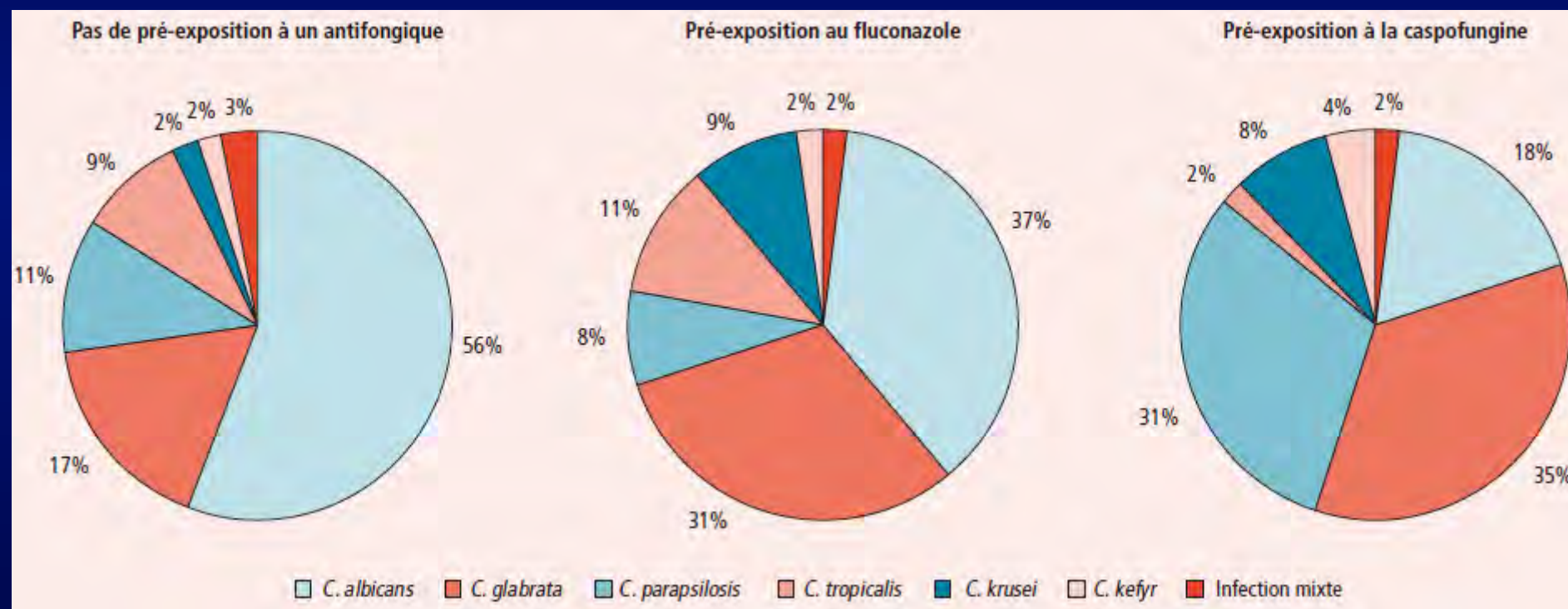


Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010)

Charlotte Renaudat¹, Karine Sitbon¹, Marie Desnos-Ollivier¹, Arnaud Fontanet^{2,3}, Stéphane Bretagne¹, Olivier Lortholary¹,
Françoise Dromer (francoise.dromer@pasteur.fr)¹ pour l'Observatoire des levures*

BEH 12-13 / 16 avril 2013

Figure Répartition des espèces de *Candida* non rares responsables d'un premier épisode de fongémie, selon l'exposition dans les 30 jours précédents au fluconazole (n=135), à la caspofungine (n= 53) ou à aucun antifongique (n=2 383), Observatoire des levures d'Île-de-France, octobre 2002-septembre 2010 /



Candidémies dans services de médecine / autres services

Incidence, Mortalité et Délai de traitement

Analyse rétrospective (3 ans 2008-2010) des 348 candidémies observées dans un hôpital universitaire italien: 38% dans service de médecine (IMW)

TABLE 1. Factors associated with hospitalization in IMWs compared with other wards

Variable	IMW (n = 137)	Others (n = 208)			Total	p value ^a
		Surgery (n = 111)	Haemato-oncology (n = 29)	ICU (n = 68)		
Mean age (SD)	73.2 (14.8)	62 (14.1)	66.4 (14.2)	57.2 (13.7)	64.1 (15.3)	<0.001
Male sex (%)	81 (59.1)	54 (49)	16 (55)	36 (53)	106 (51)	0.152
Apache II score (SD)	21.2 (8.9)	12.4 (7.1)	16.5 (7.7)	21.4 (10.4)	17.1 (12.2)	0.008
<i>C. albicans</i> (%)	65 (47.4)	55 (49.6)	10 (34.5)	40 (58.8)	105 (50.5)	0.581
<i>C. non albicans</i> (%)	72 (52.6)	56 (50.4)	19 (65.5)	28 (41.2)	103 (49.5)	0.581
<i>C. parapsilosis</i>	40 (29.2)	34 (27)	4 (27)	20 (29)	58 (27.9)	0.791
<i>C. tropicalis</i>	16 (11.7)	2 (1.8)	4 (13.8)	1 (1.5)	7 (3.4)	0.002
<i>C. glabrata</i>	9 (6.6)	15 (13.5)	4 (13.8)	5 (7.3)	24 (11.5)	0.125
<i>C. krusei</i>	0	0	7 (24.1)	0	7 (3.4)	0.030
Other	7 (5.1)	5 (4.5)	0	2 (2.9)	7 (3.4)	0.422
Age > 75 years (%)	71 (51.8)	36 (32.4)	5 (17.2)	18 (26.5)	59 (28.4)	<0.001
Urinary catheter (%)	97 (70.8)	12 (10.8)	9 (31)	61 (89.7)	82 (39.4)	<0.001
Renal failure (%)	45 (32.8)	19 (17.2)	11 (38)	27 (39.7)	57 (27.4)	0.281
Antibiotic therapy within 1 month (%)	100 (73)	54 (48.7)	16 (55.2)	37 (54.4)	107 (51.4)	<0.01
Solid tumour (%)	71 (51.8)	22 (19.8)	7 (24.1)	13 (19.1)	42 (20.2)	<0.001
Days of hospital stay (range)	28.4 (13–96)	12.4 (9–38)	32.1 (19–115)	15.8 (14–67)	19.2 (12–115)	0.113
Parenteral nutrition (%)	108 (78.8)	52 (46.9)	8 (27.6)	33 (48.5)	93 (44.7)	<0.005
Central venous catheter (%)	111 (81)	31 (27.9)	16 (55.2)	64 (94.1)	117 (56.3)	<0.01
Diabetes (%)	39 (28.5)	38 (34.2)	5 (17)	9 (13)	52 (25)	0.475
30-day crude mortality (%)	69 (50.4)	33 (29.7)	13 (44.8)	31 (45.6)	75 (36.1)	0.008

^aP value of comparison between IMWs and other wards.

Candidémies dans services de médecine / autres services

Incidence, Mortalité et Délai de traitement

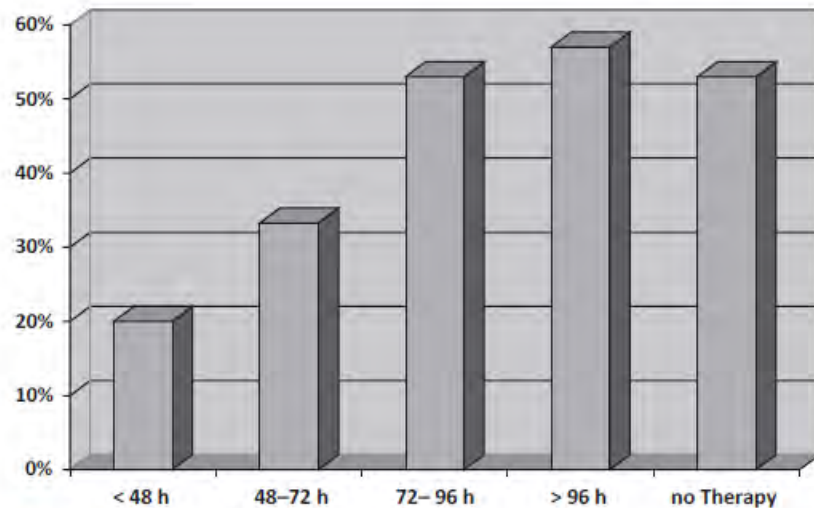


FIG. 1. Relationship between hospital mortality and the timing of antifungal treatment. The timing of antifungal therapy was determined to be from the time when the first blood sample for culture that was positive for fungi was drawn to the time when antifungal treatment was first administered to the patient. *p 0.03 between <48 h and >48 h or no therapy.

TABLE 2. Correlation between 30-day crude mortality and timing to antifungal administration in IMWs and other hospital wards

Variable Timing	Treatment (%)			Mortality (%) ^a	
	IMW (n = 133)	Others (n = 202)	p value	IMW (n = 133)	Others (n = 202)
<48 h	10 (7.5)	53 (26.2)	<0.001	2/10 (20)	11/53 (21)
48-72 h	15 (11.3)	77 (38.1)	0.001	5/15 (33.3)	21/77 (27)
72-96 h	38 (28.6)	39 (19.3)	0.049	20/38 (53)	22/39 (56)
>96 h	53 (39.8)	25 (12.3)	<0.001	30/53 (57)	15/25 (60)
No therapy	17 (12.8)	8 (3.9)	0.003	12/17 (71)	6/8 (75)

Septic Shock Attributed to *Candida* Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control

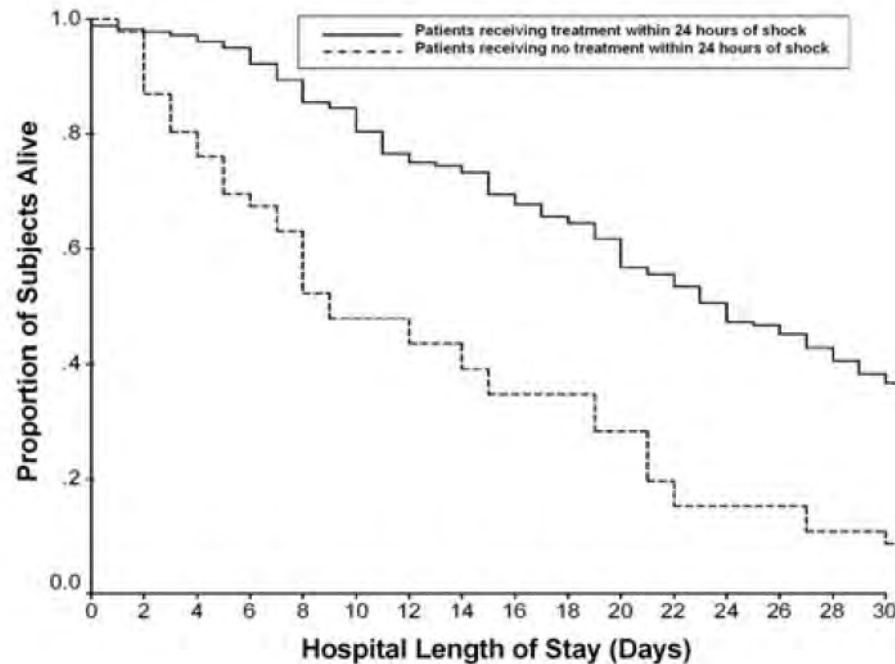


Figure 1. Kaplan-Meier curves comparing patients who received antifungal therapy within 24 hours of the onset of septic shock and those who received no antifungal therapy within 24 hours of the onset of septic shock ($P < .001$; log-rank test).

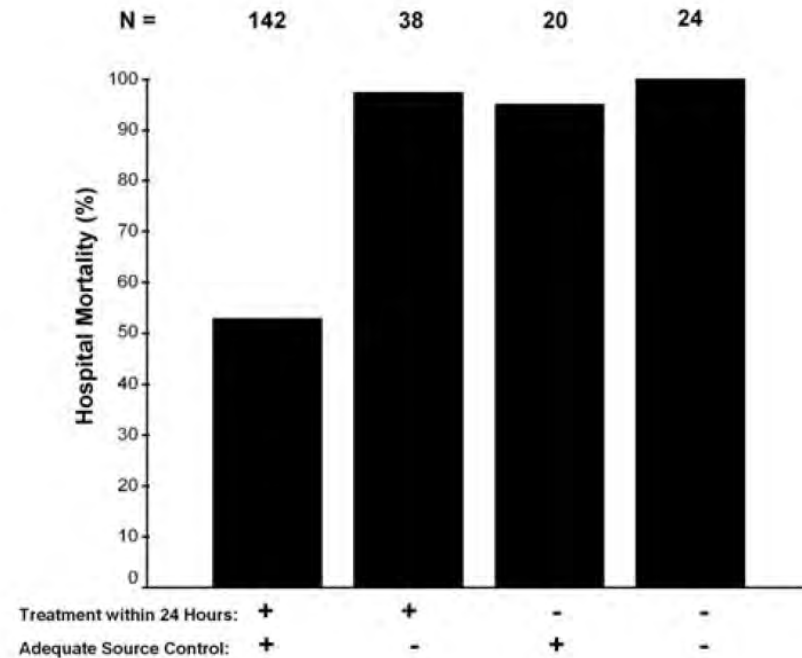


Figure 3. Hospital mortality according to whether or not patients received antifungal therapy and adequate source control within 24 hours of the onset of septic shock. ($P < .001$ for the comparison of patients receiving both antifungal therapy and adequate source control within 24 hours of the onset of shock to the other 3 groups.)

Deux composantes essentielles du choix et du succès d'un traitement antifongique

- Analyse critique clinico-mycologique
 - Réalité ou probabilité de l'infection
 - Prélèvements et suivi des souches
 - Sensibilité supposée et spectre
- Précautions pharmacologiques
 - Toxicité et interactions
 - Modalités d'administration: posologies, précautions alimentaires
 - Dosage de l'antifongique ?

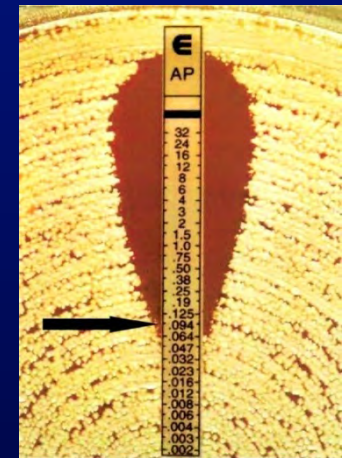
Infections fongiques invasives en 2015

Bases mycologiques

- Evolution des outils diagnostiques (Hémoc., Ag/AC, galactomannane, Lateral Flow Device, β -D-glucane, PCR, MALDI-TOF)
- Biologie moléculaire (épidémio, diagnostic, résistance)
- Evaluation de la sensibilité in vitro et des résistances
- Emergence de résistances de *Candida* aux échinocandines et d'*Aspergillus* aux azolés

Tests de sensibilité aux antifongiques : méthodes d'antifongigramme (CMI)

- Méthodes de référence en microdilution
en milieu liquide (milieu RPMI 1640)
 - Américaine: **CLSI** (Clinical and Laboratory Standards Institute)
 - Européenne : **EUCAST** (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), conc sup de glucose (2% vs 0,2%), inoculum plus élevé ($0,5-2,5 \times 10^5$ CFU/ml vs $0,5-2,5 \times 10^3$ CFU/ml , lecture par spectrophotométrie à 24h (vs visuel à 24 ou 48h)
- Tests d' utilisation courante
 - **Etest**®: bandelette imprégnée d'un gradient d'antifongique, lecture de CMI sur échelle de concentration
 - Autres tests: **Sensitre Yeast One**®, **Vitek2**®, ...



Tests de sensibilité aux antifongiques : interprétation de l'antifongigramme

- **Concordances entre méthodes**
- **Breakpoints (seuils de sensibilité) cliniques**

Destinés à prédire une réponse clinique

Une souche est considérée comme sensible ou résistante à un antifongique selon la probabilité élevée de succès ou d'échec. Ces seuils sont déterminés par des comités d'experts, en intégrant différents paramètres: PK de l'antifongique, cutoffs épidémiologiques, données expérimentales, résultats des études cliniques

- **Cutoffs épidémiologiques**

Pour prédire présence de mécanismes de résistance

- basé sur CMI des souches « sauvages » (wild type) : valeur de CMI correspondant à la limite supérieure d'une population de souches sauvages

De nouveaux breakpoints cliniques CLSI « à la baisse » et selon les espèces pour *Candida*

Pour le fluconazole

Méthode	Espèce	Sensible	SDD (CLSI) I (EUCAST)	Résistant
CLSI EUCAST	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i>	$\leq 2 \mu\text{g/ml}$	$4 \mu\text{g/ml}$	$\geq 8 \mu\text{g/ml}$
CLSI	<i>C. glabrata</i>		$\leq 32 \mu\text{g/ml}$	$\geq 64 \mu\text{g/ml}$

Pfaller et al. Drug Resistances Updates 2010

Pour les échinocandines

nouvelle proposition du sous-comité antifongique du CLSI

Espèce	Echinocandine	Résistant
<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> <i>C. krusei</i>	Anidula, caspo, micafungine	$> 0,5 \mu\text{g/ml}$
<i>C. glabrata</i>	Anidulafungine, caspofungine Micafungine	$> 0,5 \mu\text{g/ml}$ $> 0,12 \mu\text{g/ml}$
<i>C. parapsilosis</i>	Anidula, caspo, micafungine	$> 4 \mu\text{g/ml}$

Pfaller et al. Drug Resistances Updates 2011

Des breakpoints cliniques avec la méthode EUCAST proposés pour *Aspergillus fumigatus*

Azolé	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Itraconazole Voriconazole	< 2 µg/ml	2 µg/ml	>2 µg/ml
Posaconazole	< 0,5 µg/ml	0,5 µg/ml	> 0,5 µg/ml

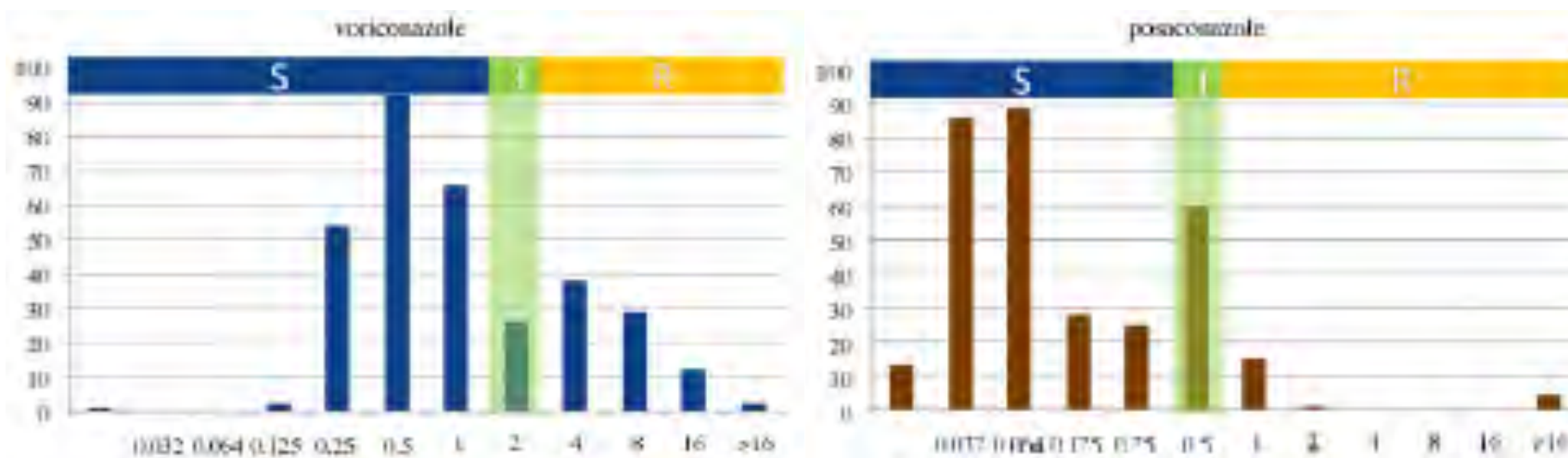


Fig. 3. Relationship between MIC distribution of 325 consecutive MIC determinations of clinical *A. fumigatus* isolates from the Nijmegen fungus culture collection and the proposed breakpoints. The MIC (mg/L) is given on the X-axis and the number of isolates on the Y-axis. Categories: S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

Activité in vitro (levures)

Agent	Ampho B	5FC	Fluco	Vorico	Posaco	Candines
Candida albicans Candida dubliniensis	~	~	~	~	~	~
Candida tropicalis	~	~	~	~	~	~
Candida parapsilosis	~	~	~	~	~	~
Candida glabrata	~	~	~	~	~	~
Candida krusei	~	~	~	~	~	~
Candida guilliermondii	~	~	~	~	~	~
Candida lusitanae	~	~	~	~	~	~
Cryptococcus spp.	~	~	~	~	~	~
Trichosporon spp.	statique	~	~ statique	~	~	~



sensible



Intermédiaire ou variable



résistant

Activité in vitro (Filamenteux)

Agent	Ampho B	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Candines
<i>Aspergillus fumigatus</i>	~	~	~	~	~	~
<i>Aspergillus niger</i>	~	~	~	~	~	~
<i>Aspergillus flavus</i>	~	~	~	~	~	~
<i>Aspergillus terreus</i>	~	~	~	~	~	~
Zygomycetes (<i>Rhizopus</i> , <i>Lichtheimia</i> (<i>Absidia</i>), <i>Mucor</i> , <i>Cunninghamella</i>)	~	~	~	~	~	~
<i>Fusarium</i> spp.	~	~	~	~	~	~
<i>Scedosporium apiospermum</i> (<i>Pseudallescheria boydii</i>)	~	~	~	~	~	~



sensible



Intermédiaire ou variable

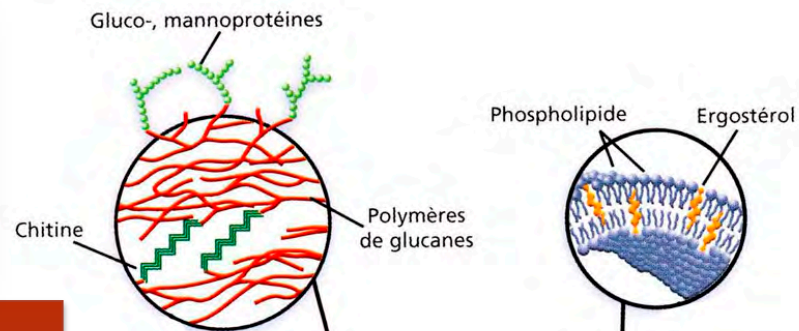


résistant

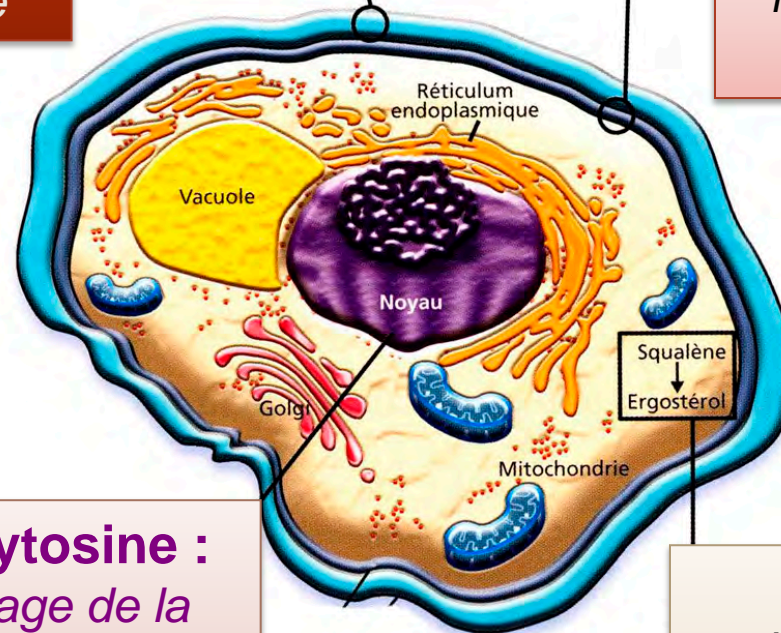
LES ANTIFONGIQUES = UNE AFFAIRE DE FAMILLES ?



Echinocandines :
inhibe la synthèse du β (1,3) D Glucane



Polyènes
fixation directe sur l'ergostérol



Azols
inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol



Flucytosine :
blocage de la synthèse protidique

Pharmacodynamie antifongique

	Fungi	EPA	Paramètre pharmacocinétique
Polyènes	Cide	Long	Pic/CMI
Echinocandines	Cide	Long	Pic/CMI
Azolés	Statique	Long	ASC/CMI
Flucytosine	Statique	Court	T > CMI

Prof J Reynes octobre 2015

D'après Andes AAC 2003

Amphotéricine B

Prof J Reynes octobre 2015

ASPERGILLOSE INVASIVE : AMBILOAD

Étude multicentrique (Europe/Australie), double aveugle, immunodéprimés ayant 1 IFI à filamenteux, comparant 2 posologies d'Ambisome

Ambisome®	3 mg/kg/j	10 mg/kg/j pdt 14j puis 3 mg/kg/j	
Nb de patients, % d'aspergilloses invasives	107, 96%	94, 97%	
Hémopathies malignes	93 %	93%	
Localisations pulmonaires	92 %	89 %	
Durée médiane TT par Ambisome	15 jours	14 jours	NS
Réponse favorable (RC + RP) à la fin du traitement par Amb (neutropénie BL ou pas)	50 % (43% vs 67%)	46 % (42% vs 57%)	NS
Survie à S12	72 %	59 %	NS
Décès attribués à IFI /DC totaux	9 / 30	11 / 38	
Néphrotoxicité (Créat > 2 fois BL)	14 %	31 %	< 0,01
Hypokaliémie < 3 mEq/l	16 %	30 %	< 0,02
Anomalies hépatiques (grade 3/4)	16 %	14 %	NS
Arrêt Ambisome pour EI	20 %	32 %	0,035

Prof J Reynes Mars 2015

Cornely et al. , ASH Atlanta dec 2005, CID 15 may 2007

Indications Ambisome® (RCP 24 mars 2009) (adulte et enfant)

- **Traitement empirique** des infections fongiques présumées chez **neutropéniques fébriles**. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, neutropéniques ≥ 7 j, recevant en même temps des agents néphrotoxiques
- **Aspergilloses invasives en alternative** thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole
- **Mycoses avec insuffisance rénale** (créatininémie $> 220 \mu\text{mol/l}$ ou clairance $< 25 \text{ ml/min}$) pré-existante ou développée sous fungizone® :
 - candidoses invasives
 - Cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet VIH
- **Leishmanioses viscérales** en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés (enfant et sujet immunocompétent: 18-24 mg/kg répartis en 6 perf J1-J5 + J10, immunodéprimé: jusqu' à 40 mg/kg sur 10 à 20 jours)

Indications résiduelles de l'ampho B

- Spectre large
- PK IV fiable et absence d'interactions
- Empirique ou attente identification/sensibilité, en particulier chez le neutropénique
- Zygomycoses
- Cryptococcose (induction)
- Mycoses endémiques (histoplasmosse, blastomycose, coccidioidomycose, paracoccidioidomycose, pénicilliose, sporotrichose) (induction, f. disséminées)
- Leishmanioses

Azolés

Prof J Reynes octobre 2015

Pénétration tissulaire Fluconazole / Voriconazole

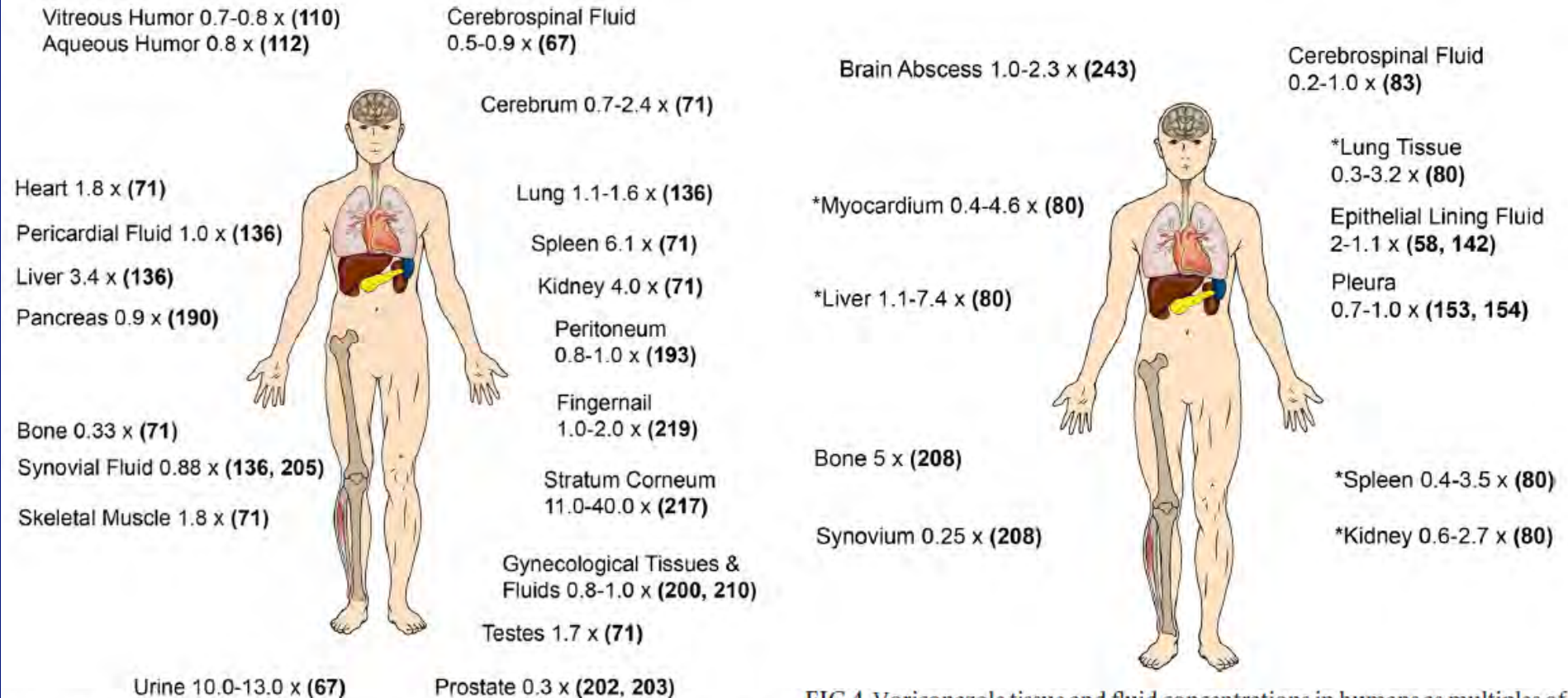


Table 2. Azole Antifungal Drugs and Potential for Drug Interactions^{4, 10, 11}

Drug	CYP3A4		CYP2C8/9		CYP2C19		P-glycoprotein	
	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate
Fluconazole	++		++		+		No	Yes
Itraconazole	+++	+++	+				Yes	Yes
Voriconazole	+	+	++	+	++	+++	No	No
Posaconazole	++						Yes	Yes

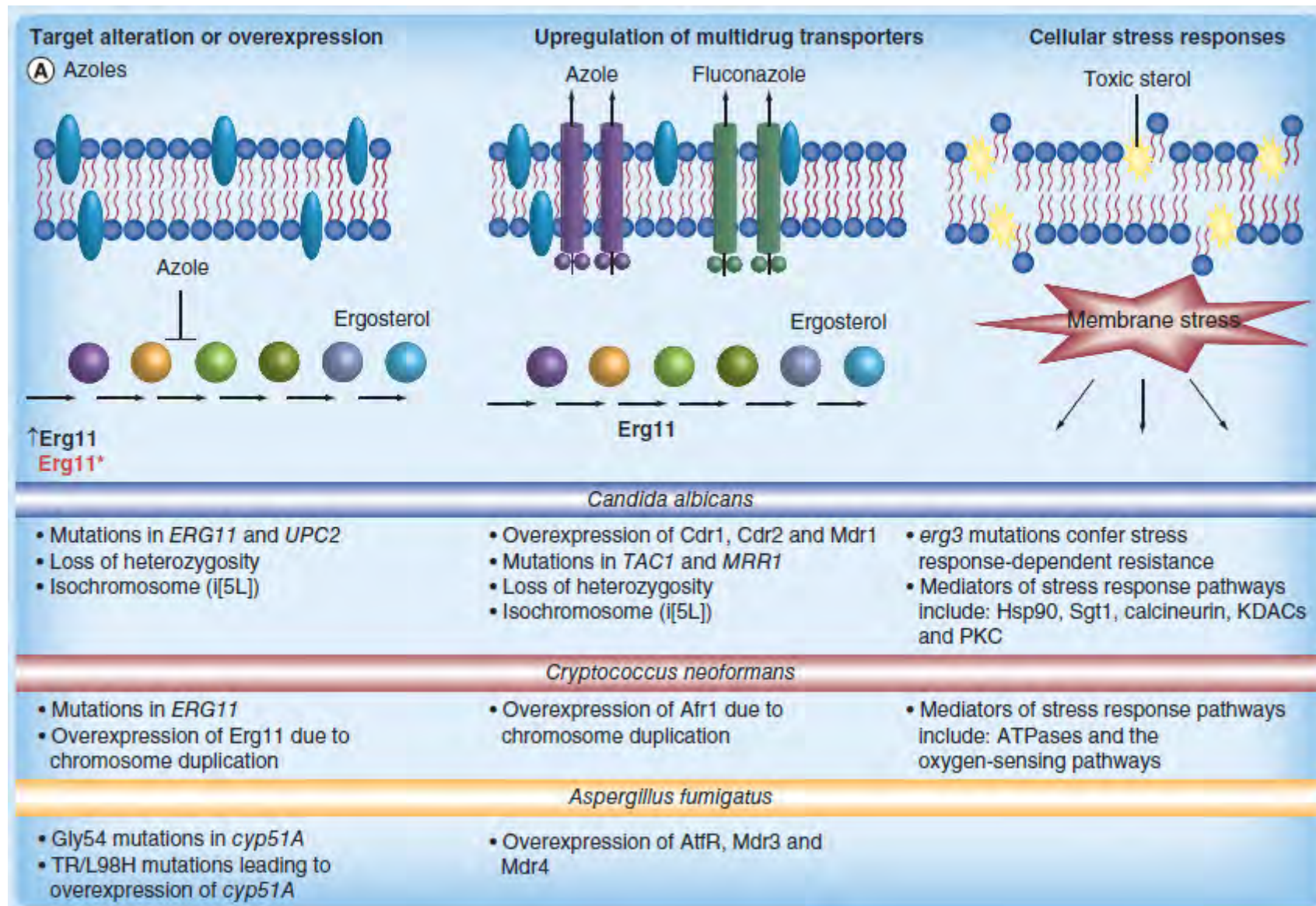
CYP = cytochrome P450; +++ = strong interaction; ++ = moderate interaction; + = weak interaction.

Table 3. Recommendations for Percent Dose Reductions of Immunosuppressants During Concomitant Administration of Azole Antifungal Drugs^{4, 71-74}

Azole	Cyclosporine Dose	Tacrolimus Dose	Sirolimus Dose
Fluconazole ≥ 200 mg/day ^a	↓ 21–50%	↓ 40%	↓ 50–70%
Itraconazole ^a	↓ 50–60%	↓ 50–60%	No data
Voriconazole	↓ 50%	↓ 66%	↓ 90%
	↓ dose to one half at start of voriconazole ⁷⁴	↓ dose to one third at start of voriconazole ⁷⁴	Coadministration contraindicated ⁷⁴
Posaconazole	↓ 0–30%	↓ 75–80%	Substantial dose reduction required
	↓ dose to three fourths at start of posaconazole ⁷¹	↓ dose to one third at start of posaconazole ⁷¹	Coadministration contraindicated ⁷¹

^aNo guidance on dosage adjustments according to prescribing information.

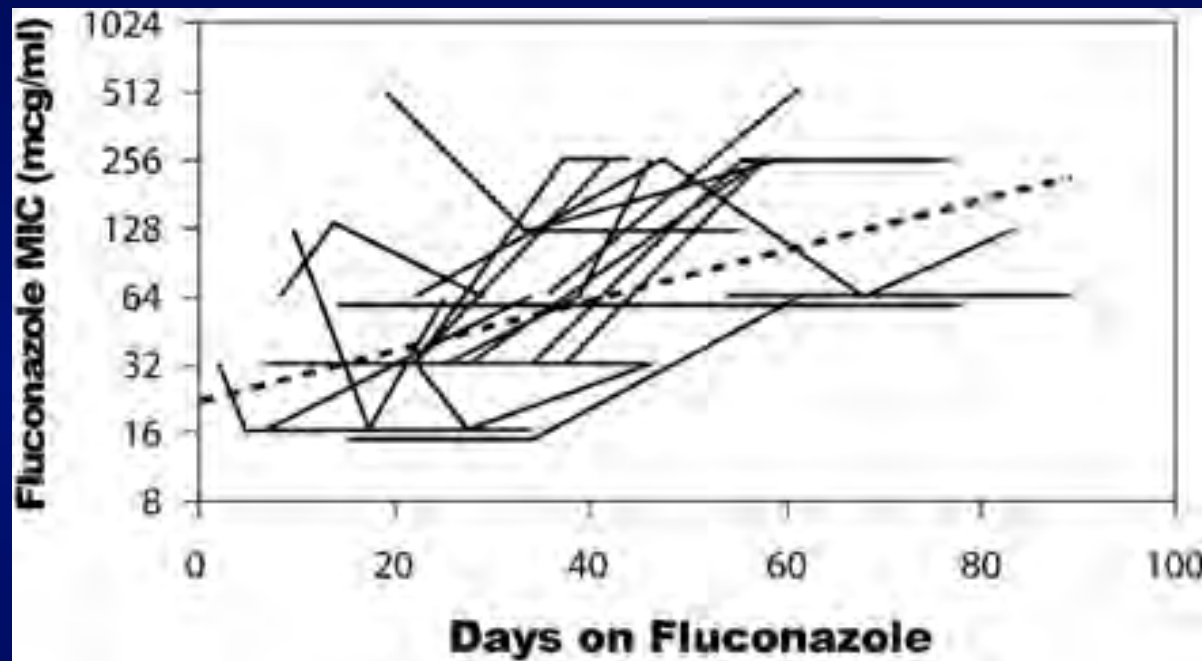
Mécanismes de résistance aux azolés



Increased Fluconazole Resistance in *Candida glabrata* during Prophylaxis

John E. Bennett, Koichi Izumikawa, and Kieren A. Marr

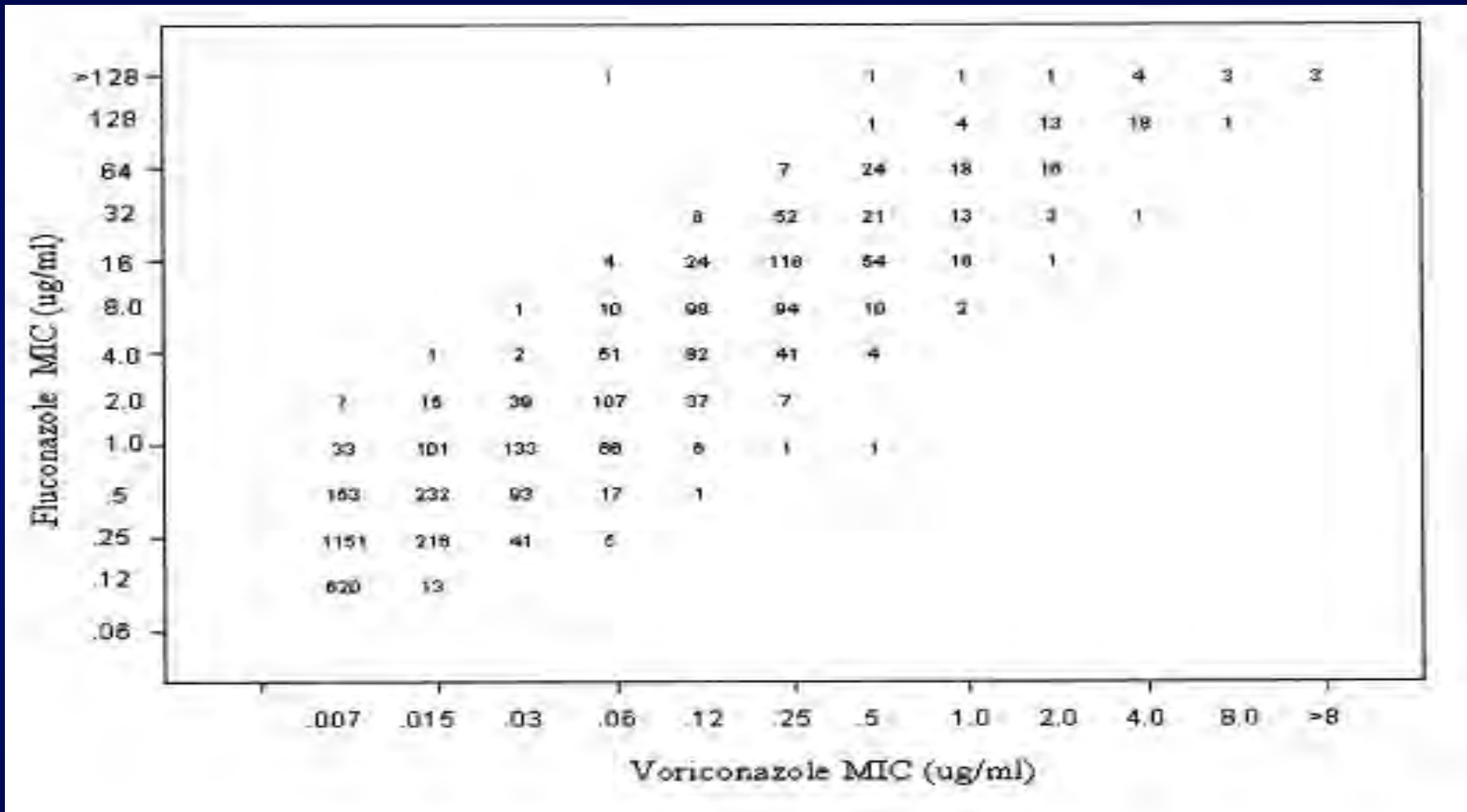
Fluconazole MICs during fluconazole prophylaxis of 20 patients. Each line represents a single patient.



In 20 patients from whom at least two isolates of the same karyotype were obtained more than two weeks apart, fluconazole MICs doubled every 31 days on average.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, May 2004, p. 1773-1777, Vol. 48

Correlation between voriconazole MIC and fluconazole MIC for 3,932 *Candida* spp.



Pfaller et al. *Diag Microb Infect Dis* 2004, 48, 201-205

Prof J Reynes octobre 2015

Voriconazole (VFEND®)

- **Forme orale** (biodisponibilité 96% à jeun, diminution exposition de 24% avec aliments)
et **Forme IV** (dans cyclodextrine)
- **Métabolisme hépatique**
 - Métabolisé par isoenzymes du Cytochrome P450 CYP2C19 (polymorphisme génétique AUC 1 à 4)
> CYP2C9 > CYP3A4
plus de 8 métabolites sans activité antifongique
 - Cinétique non linéaire (dose x 2 → AUC x 4)
 - Variabilité interindividuelle
 - 1/2 vie 6 – 9 h (dose charge puis ttes 12 heures)
 - 1/2 dose en cas de cirrhose

Voriconazole (VFEND[®])

Effets indésirables principaux :

– **Effets visuels transitoires** (20-30 % des sujets, en général entre 30 et 60 min après administration, en début de traitement, à type de troubles de la brillance: vision floue, perception des couleurs modifiée ..., sans séquelles a priori)

– **Rash, Photosensibilité** sur zones photo-exposées (8%),

Photocarcinogénèse: constatée après exposition prolongée (médiane 35 mois) au voriconazole avec séquence phototoxicité aiguë puis kératoses actiniques suivies de carcinomes épidermoïdes souvent multiples (scalp) (Epaulard RICA 2012)

– **Altérations hépatiques**: cholestase, cytolyse (10%)

– **Toxicité neurologique**, liée à taux sériques > 5,5 mg/l: confusion, agitation mouvements myocloniques, hallucinations visuelles ou auditives

– **Périostites (douleurs osseuses, phosphatases alcalines augmentées, fluor sérique augmenté)**, au cours de traitements prolongés

– **Alopécie** (15 % au-delà de 1 mois, apparition en moyenne après 75 jours de tt

– **Interactions médicamenteuses**

Voriconazole (VFEND [®])

Interactions médicamenteuses (voriconazole à la fois métabolisé et inhibiteur de 3 isoenzymes : CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4)

- **Modification des taux de voriconazole par**
 - Inducteurs des enzymes Cytochrome P450 (baisse des taux de voriconazole)
 - Rifampicine (AUC ÷ 20) et rifabutine (AUC ÷ 4) (utiliser seulement rifabutine et doubler dose de voriconazole)
 - Névirapine
 - Inhibiteurs (augmentation des taux de voriconazole)
 - Oméprazole (inhibiteur CYP2C19) (AUC + 41%)
 - Ritonavir (inhibiteur CYP3A4)

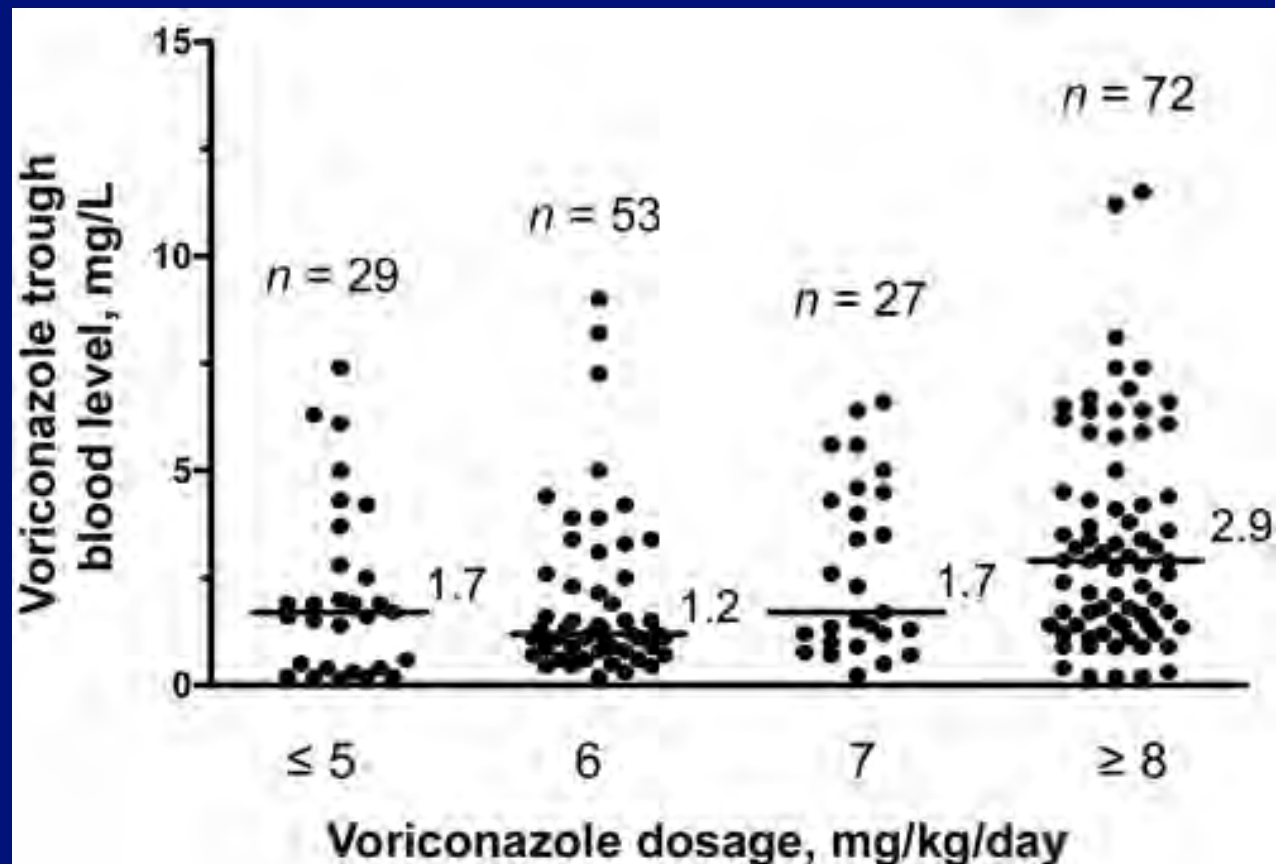
Voriconazole (VFEND®)

Interactions médicamenteuses (voriconazole à la fois métabolisé et inhibiteur de 3 isoenzymes : CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4)

- **Augmentation des taux d'autres médicaments**
 - Cyclosporine ($\approx \times 2$), Tacrolimus ($\approx \times 3$), Sirolimus (Rapamune®) ($\approx \times 10$)
 - Prednisolone (AUC + 34 %)
 - Omeprazole (AUC $\times 3,8$)
 - Opiacés
 - Benzodiazépines, certaines statines, ...

Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring

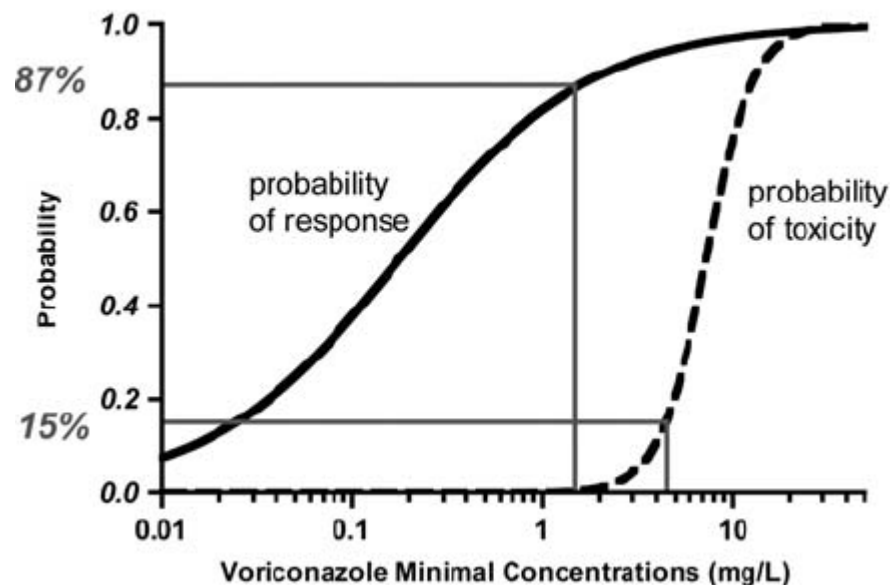
- 181 mesures min chez 52 patients avec mycose invasive (26 aspergilloses)
- Taux < 1 mg/l chez 25% des patients, défaut de réponse chez 6/13 (46%) vs 5/39 (12%) patients avec taux > 1 ($p=0,02$), réponse après \uparrow posologie
- Taux $> 5,5$ mg/l chez 31% des patients avec encéphalopathie (confusion, hallucinations) chez 5/16 (31%)



Challenging Recommended Oral and Intravenous Voriconazole Doses for Improved Efficacy and Safety: Population Pharmacokinetics–Based Analysis of Adult Patients With Invasive Fungal Infections

CID 2012;55 (1 August) • 381

Andres Pascual,^{1,a} Chantal Csajka,^{2,4,a} Thierry Buclin,² Saskia Bolay,¹ Jacques Bille,³ Thierry Calandra,¹ and Oscar Marchetti¹



B

VRC trough plasma concentration (mg/L)	Probability of response of IFI to VRC therapy	Probability of grade 3 neurotoxicity associated with VRC
0.5	72%	0%
1.0	82%	0%
1.5	87%	0.3%
2.0	89%	1%
4.0	93%	11%
4.5	94%	15%
5.0	95%	21%
5.5	95%	27%

300–400 mg twice-daily oral doses and 200–300 mg twice-daily intravenous doses, the predicted probabilities of achieving the lower target concentration were 68%–78% for the oral regimen and 70%–87% for the intravenous regimen, and the predicted probabilities of achieving the upper target concentration were 19%–29% for the oral regimen and 18%–37% for the intravenous regimen.

Indications du voriconazole

·Indications AMM (inscription 2002, extensions 2006 et 2015)

- Traitement des aspergilloses invasives. (2002)
- Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole. (2002)
- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques. (2006)
- Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp ou *Fusarium* spp. (2002)
- Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d' une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), à haut risque. (2015)

Protocoles thérapeutiques temporaires (PTT)

- Candidose oesophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d' intolérance au fluconazole.
- Prophylaxie secondaire des infections fongiques chez les patients d' hématologie lourde (chimiothérapie d' induction ou de ré-induction de leucémie aiguë, greffe de moelle).

Recommendations for allogeneic HSCT recipients (2013)

Antifungal prophylaxis*	Pre-engraftment Low risk for moulds	Pre-engraftment High risk for moulds	GvHD
Fluconazole	A-I	A-III - against	A-III against
Itraconazole	B-I	B-I	B-I
Voriconazole	B-I	B-I	B-I
Posaconazole OS/Tablet	B-II	B-II	A-I
Micafungin	B-I	C-I	C-II
Caspofungin /anidulafungin	No data	No data	No data
Liposomal Amphotericin B	C-II	C-II	C-II
Aerosolized amphotericin B plus fluconazole	C-III	B-II	No data

Posaconazole (Noxafil®)

- Triazolé, spectre très large et CMI basses en particulier :
 - *Candida* : 97- 98 % (dont *C. krusei*) \leq 1 mg/l (80 % de *C. glabrata* \leq 1 mg/l)
 - *Aspergillus* : 98 % (dont *A. terreus*) \leq 1 mg/l
 - Cryptococcus, dimorphiques
 - *Fusarium*,
 - *Zygomycetes*

Table 8. Posaconazole plasma concentration versus global response in patients with invasive aspergillosis (MITT subset).

Quartile	No. of subjects ^a	Plasma C _{max}		Plasma C _{avg}		No. (%) of responders
		Mean ng/mL	CV, %	Mean ng/mL	CV, %	
1	17	142	51	134	45	4 (24)
2	17	467	27	411	21	9 (53)
3	17	852	15	719	12	9 (53)
4	16	1480	16	1250	28	12 (75)

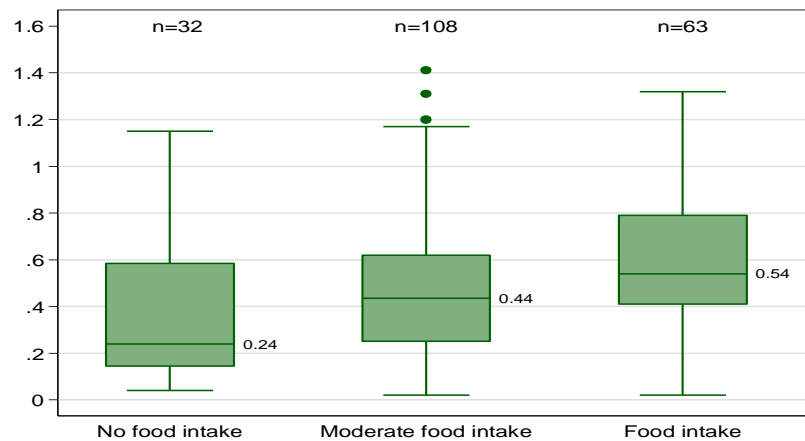
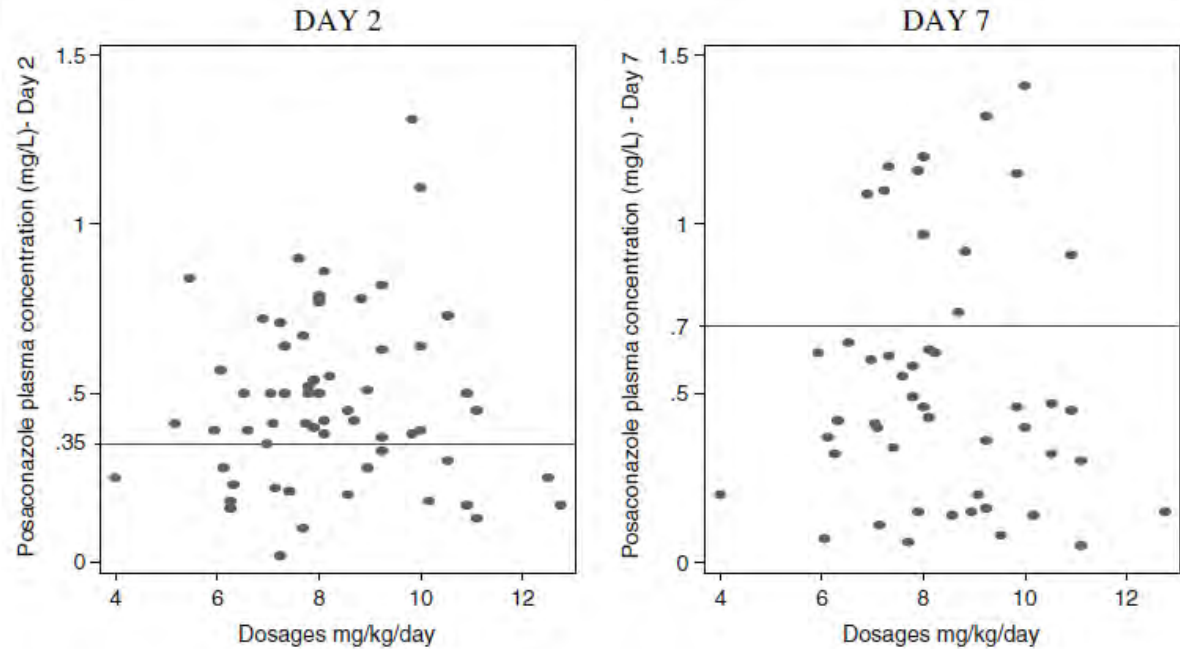
NOTE. C_{avg}, average plasma concentration; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation.

^a Data were available for 67 patients with available plasma concentrations of posaconazole.

Walsh TJ et al CID 2007;44:2-12

Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology adults under posaconazole prophylaxis: influence of food intake

Fig. 2 PCZ plasma concentrations (mg/L) on day 2 and day 7 according to the dosages (mg/kg/d)



Oral suspension
200 mg t.i.d

74% (37/50) of concentrations were < 0.70 mg/L at Day 7

Posaconazole (Noxafil®): métabolisme et interactions médicamenteuses

Métabolisme hépatique par glucuronidation

Peu d'influence Insuffisance hépatique (ASC du posa doublée en cas d'IH sévère) ou rénale

Effet inhibiteur sur isoenzyme CYP3A4

- **Inhibition du métabolisme hépatique d'autres médicaments (toxicité) :**

- Benzodiazépines métabolisées par CYP3A4 (sédation)
- Inhibiteurs de la protéase du VIH
- vinca-alcaloïdes cytostatiques (neurotoxicité)
- ...
- Ciclosporine (3/4 dose initiale, dosage), tacrolimus (1/3 dose , dosage), sirolimus (ASC x 3 à 18!, usage non recommandé sinon dosages +++)

- **Induction enzymatique du métabolisme du posaconazole (perte d'efficacité) :**

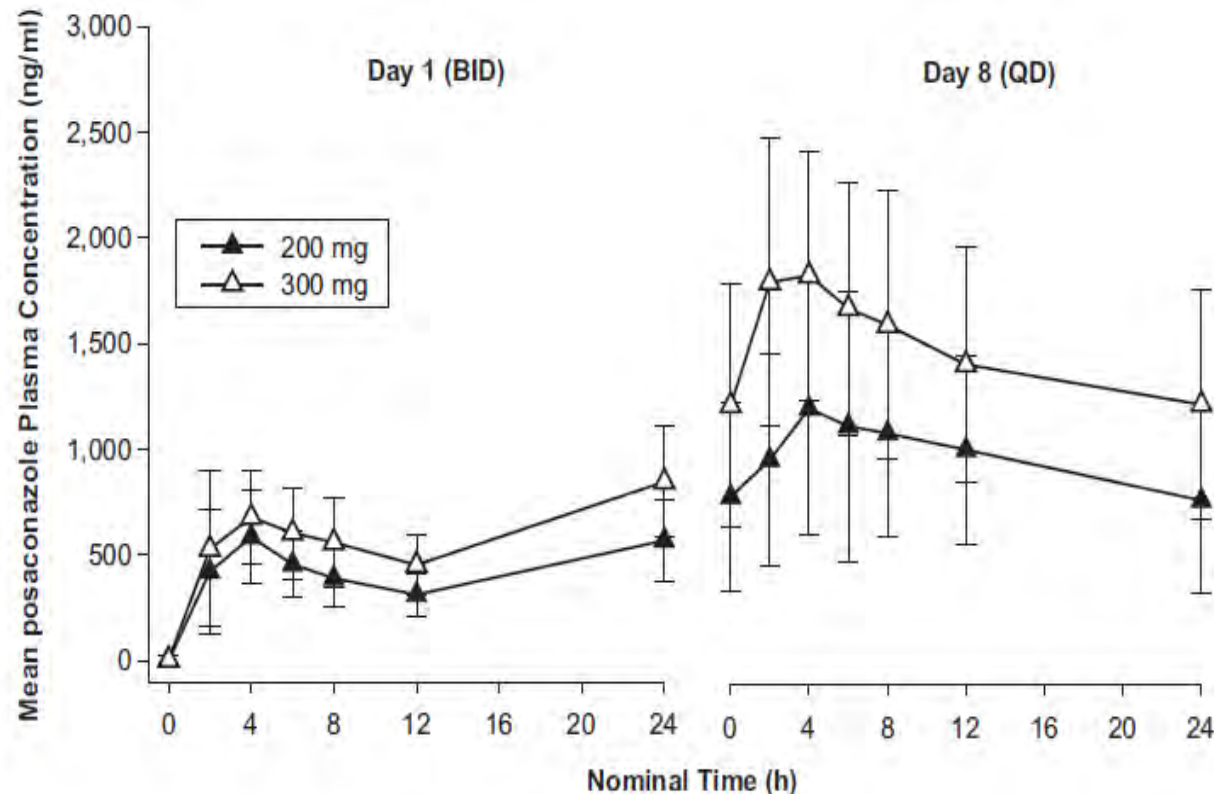
- Rifampicine, rifabutine (diminue ASC du posaconazole de 51%)

Posaconazole nouvelles formulations

- **Formulation comprimé gastro-résistant (100 mg)**
 - Amélioration biodisponibilité et influence alimentation
 - Même indications (bioéquivalence)
 - Commercialisation France 2015
- **Formulation IV**
 - Même indications
 - Commercialisation France attendue \approx fin 2015-début 2016
 - + essai débutant Aspergillose 1^{ère} ligne (vs Voriconazole)

Phase 1b Study of New Posaconazole Tablet for Prevention of Invasive Fungal Infections in High-Risk Patients with Neutropenia

Duarte et al. AAC 2015



the posaconazole MIC for 90% of the isolates (MIC_{90}) for *Aspergillus* species isolated from clinical infections was 0.5 $\mu\text{g/ml}$ (500 ng/ml). Therefore, the dose selected for this study was required to achieve a minimum exposure target (C_{avg}) at a steady state of ≥ 500 ng/ml in the vast majority of subjects.

(97%) of 32 patients receiving posaconazole tablets at 300 mg QD (after BID dosing on day 1) attained the prespecified C_{avg} target of ≥ 500 ng/ml and remained below the desired upper exposure limit of 2,500 ng/ml. The mean posaconazole concentrations in patients at risk for IFI exceeded the target of 500 ng/ml after only 2 doses of 300 mg of the posaconazole tablets (i.e., within 24 h).

Indications AMM et posologies du posaconazole (1) en traitement des infections fongiques de l'adulte

Infections réfractaires* ou intolérance à antifongique de 1^{ère} ligne

*Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.

- **Aspergillose invasive** chez les patients réfractaires* à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments
- **Fusariose** chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B
- **Chromoblastomycose et mycétome** chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole
- **Coccidioïdomycose** chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments

Posologies:

- Suspension buvable : 800 mg/j [200 mg (5ml) 4 fois par jour ou 400 mg 2 fois par jour pdt ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel]
- Cp gastro-résistant : 300 mg (3 cp 100 mg) X 2 à J1 puis 300 mg une fois /j

Indications AMM et posologies du posaconazole (2)

- **Candidose oropharyngée** : en traitement de première intention chez les patients avec une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue

Posologie:

- Suspension buvable : 200 mg J1 puis 100 mg par jour pdt ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel
- **En prophylaxie des infections fongiques invasives** :
 - Patients recevant une **chimiothérapie d'induction de la rémission pour une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD)** connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives,
 - **Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte** et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

Posologies:

- Suspension buvable : 600 mg/j [200 mg (5ml) 3 fois par jour pdt ou immédiatement après un repas ou un complément nutritionnel
- Cp gastro-résistant : 300 mg (3 cp 100 mg) X 2 à J1 puis 300 mg une fois /j

Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology

J Antimicrob Chemother 2014; **69**: 1162–1176

Itraconazole

- Reco 1: TDM à réaliser chez majorité des patients (*variabilité PK*)
- Reco 2: Conc cible : Crés > 0,5 – 1 mg/l en utilisant HPLC ou spectrométrie de masse
- Reco 3: TDM pour minimiser toxicité (C < ≈ 3 mg/l souhaitable)
- Reco 4: Mesurer Crés fin 1^{ère} semaine puis régulièrement (*équilibre en 1-2 sem, interactions, observance*)

Voriconazole

- Reco 5: TDM à réaliser chez majorité (*variabilité PK, conc-effet, conc-toxicité*)
- Reco 6: Conc cible : Crésiduelle > 1 (ou 2 si f. graves) mg/l ou ratio Crés/CMI de 2-5
- Reco 7: TDM pour minimiser toxicité: Crés < 4-6 mg/l
- Reco 8: Mesurer Crés après 2 à 5 jours puis régulièrement (*confirmer taux initial, interactions, passage IV-per os*)

Posaconazole

- Reco 9: TDM à réaliser chez majorité (*variabilité PK, conc-effet*)
- Reco 10: Conc cible pour prophylaxie : Crés > 0,7 mg/l
- Reco 11: Conc cible pour infection établie : Crés > 1 mg/l
- Reco 12: Mesurer Crés fin 1^{ère} semaine (Crés > 0,35 mg/l à 48h) puis régulièrement (*équilibre en 1 sem, conditions prise et clinique, interactions, observance*)

Isavuconazole

- Azolé (anciennement BAL 4815, Basilea Suisse et Astellas)
- Spectre large (proche posaconazole)
- Administrable per os et IV
- Demi-vie longue (4 jours)
- Tolérance bonne
- Plusieurs essais phase 3:
 - ACTIVE (Candidoses invasives, vs caspofungine puis voriconazole, press release 30 juillet 2015: infériorité, 440 patients, taux de réponse à J10 fin du tt IV en ITT : 60% isavuconazole vs 71% caspofungine)
 - SECURE (Aspergilloses, vs voriconazole, press release 30 sept 2013, IDWeek 2014: non infériorité)
 - VITAL: essai ouvert avec mucormycoses, et aspergilloses+insuffisance rénale)(ICAAC et IDWeek 2014)

Isavuconazole

Mars 2015

CRESEMBA® (isavuconazonium sulfate)
Capsules for oral administration
For Injection for intravenous administration
Initial U.S. Approval: 2015

INDICATIONS AND USAGE

CRESEMBA is an azole antifungal indicated for use in the treatment of:

- Invasive aspergillosis (1.1).
- Invasive mucormycosis (1.2).

Table 1. Dosage Regimen for CRESEMBA

	Loading Dose	Maintenance Dose^c
CRESEMBA for Injection 372 mg ^a of isavuconazonium sulfate per vial	1 reconstituted vial (372 mg ^a) intravenously every 8 hours for 6 doses (48 hours)	1 reconstituted vial (372 mg ^a) intravenously once daily
CRESEMBA Capsules 186 mg ^b of isavuconazonium sulfate per capsule	2 capsules (372 mg ^a) orally every 8 hours for 6 doses (48 hours)	2 capsules (372 mg ^a) orally once daily

^a 372 mg of isavuconazonium sulfate is equivalent to 200 mg of isavuconazole

^b 186 mg of isavuconazonium sulfate is equivalent to 100 mg of isavuconazole

^c Start maintenance doses 12 to 24 hours after the last loading dose

A comparison of the safety profiles of isavuconazole vs voriconazole in the Phase 3 SECURE study in patients with invasive mould infections

Andrew J Ullmann,¹ Dominik Selleslag,² Werner Heinz,¹ Raoul Herbrecht,³ Galia Rahav,⁴ Michael Giladi,⁶ Mickael Aoun,⁴ Oliver A. Cornely,⁷

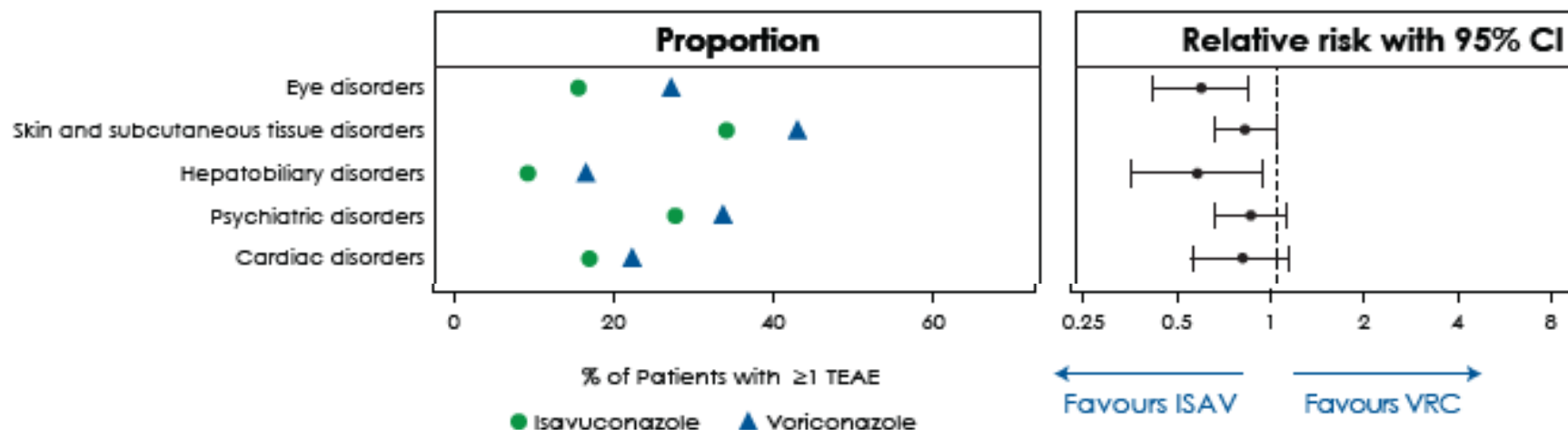
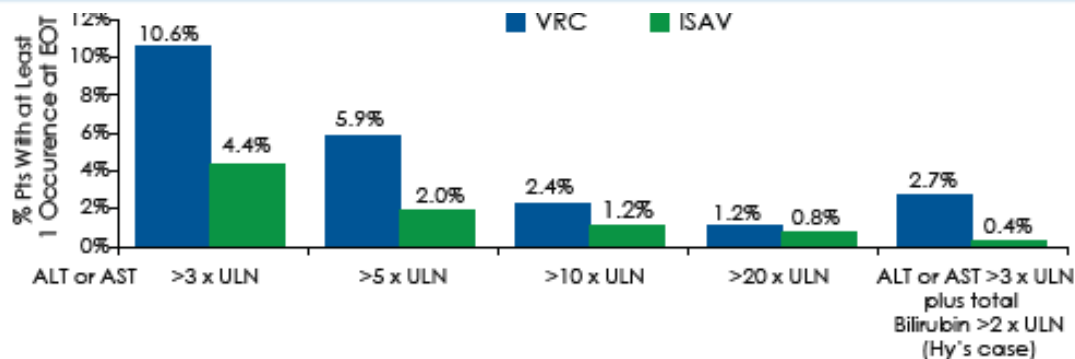


Table 2. TEAEs by Preferred Term (Hepatobiliary, Eye, Skin, Psychiatric and Cardiac Disorders)

SOC (Disorder)	TEAE Preferred Term (Safety population)
Hepatobiliary (ISAV 8.9%, VRC 16.2%)	Hyperbilirubinaemia (5, 1.9% vs 10, 3.9%), hepatic function abnormal (4, 1.6% vs 9, 3.5%), jaundice (1, 0.4% vs 6, 2.3%), cholestasis (1, 0.4% vs 6, 2.3%)
Eye (ISAV 15.2%, VRC 26.6%)	Visual impairment (4, 1.6% vs 19, 7.3%), photophobia (2, 0.8% vs 6, 2.3%), visual acuity reduced (1, 0.4% vs 6, 2.3%), retinal haemorrhage (0 vs 5, 1.9%)
Skin and Subcutaneous Tissue (ISAV 33.5%, VRC 42.5%)	Rash (17, 6.6% vs 28, 10.8%), erythema (9, 3.5% vs 15, 5.8%), skin lesion (4, 1.6% vs 8, 3.1%), drug eruption (3, 1.2% vs 11, 4.2%)
Psychiatric (ISAV 27.2%, VRC 33.2%)	Hallucination (6, 2.3% vs 11, 4.2%), visual hallucination (3, 1.2% vs 11, 4.2%), agitation (2, 0.8% vs 7, 2.7%)
Cardiac (ISAV 16.7%, VRC 22.0%)	Tachycardia (12, 4.7% vs 21, 8.1%), cardiac arrest (1, 0.4% vs 6, 2.3%)



EP018
ECCMID Congress
April 25-28, 2015

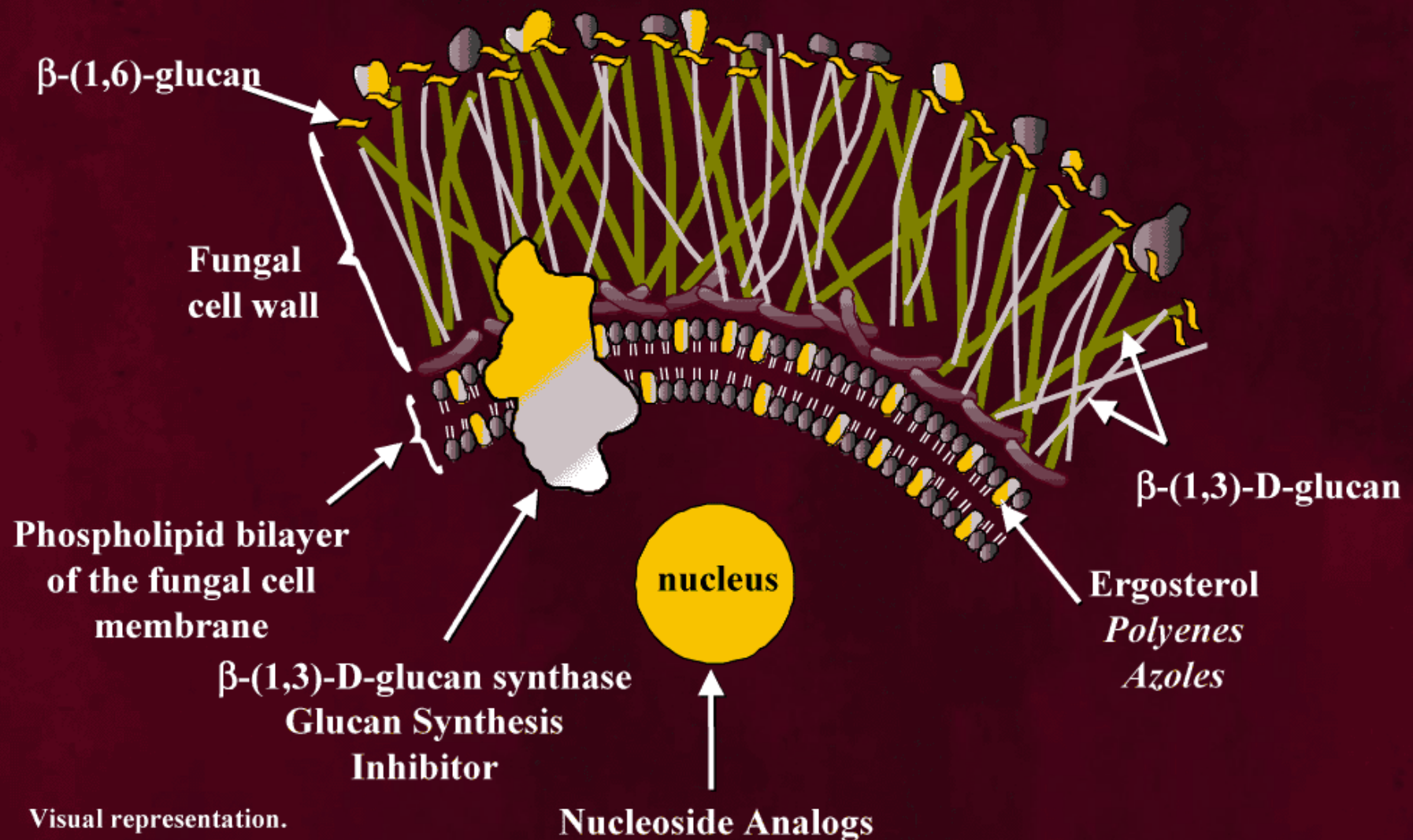
Comparaison des azolés

DCI	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
Spécialité	TRIFLUCAN	VFEND	NOXAFIL	CRESEMBA
Demi-vie	24 – 30 h	6 – 9 h	35 h	100 h
Biodisp. Influence aliments	> 90 % Pas d'effets des aliments	96% à jeun, diminution AUC de 24% avec aliments	Suspension: Aliments et répartition des prises augmentent absorption (+++)	> 95 % Pas d'effets des aliments
Métabolisme Elimination	Excrétion rénale prédominante (excrétion inchangé pour 80%)	Métabolisme hépatique (médié par CYP2C19, CYP2C9,CYP3A4)	Métabolisme hépatique (par glucuronidation UDPG)	Métabolisme hépatique (médié par CYP3A4)
Inhibition P450	CYP3A4 (+), CYP2C9, CYP2C19	CYP2C19 (++) CYP2C9,CYP3A4	CYP3A4 (+++)	Inhibiteur faible de CYP3A4 et p-gp
Ajustement ins. hépatique	NON	OUI (demi-dose) pour ins. légère à modérée	NON pour ins. légère à modérée mais usage non recommandé	NON pour ins. légère à modérée
Ajustement ins. rénale	OUI (demi-dose si clairance 11 à 50 ml/min)	NON	NON	NON
Présentation	PO: gél 50, 100 et 200 mg, poudre:susp.buv 50 et 200mg/5ml IV: sol perf (2 mg/ml) flacons de 50,100,200 ml	PO: cp 50 et 200 mg, poudre/susp. Buvable 40 mg/ml IV(perf): flac poudre200 mg	Suspension buvable 40 mg/ml Comprimé gastro- résistant 100 mg	Capsule (186 mg d'isavuconazium sulfate soit 100 mg isavuconazole) Solution IV
Posologie pour adulte	Charge : 800 mg Puis 400 mg/j	Charge J1 : 6 mg/kg (IV) ou 400mg (PO) ttes 12h Puis 4mg/kg ou 200 mg x2/j	Susp: 400 mg bid ; 200 mg tid en prévention Cp: 300 mg x2 J1 puis 300 mg une fois/j	Charge J1 et J2: 200mg tid Puis 200 mg qd

Echinocandines

Prof J Reynes octobre 2015

Caspofungin Mechanism of Action



Sensibilité in vitro de *Candida* spp. aux échinocandines

Species	No. tested	MIC (90%)* ($\mu\text{g/ml}$)		
		ANID	CASP	MICA
<i>C. albicans</i>	2869	0.06	0.06	0.03
<i>C. glabrata</i>	747	0.12	0.06	0.015
<i>C. tropicalis</i>	625	0.06	0.06	0.06
<i>C. krusei</i>	17	0.12	0.5	0.12
<i>C. parapsilosis</i>	759	2	1	2
<i>C. guilliermondii</i>	61	2	1	1

Pfaller et al. J Clin Microbiol Jan 2008

Prof J Reynes octobre 2015

Sensibilité in vitro de *Candida* spp. aux échinocandines

Region(s) and species	No. of isolates tested	Antifungal agent	No. of isolates for which the MIC ($\mu\text{g/ml}$) was:											
			0.007	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4		
Europe														
<i>C. albicans</i>	1,040	Anidulafungin	47	268	399	268	56	1	1					
		Caspofungin	12	238	534	230	23	2	1					
		Micafungin	108	748	155	25	3	1						
<i>C. parapsilosis</i>	194	Anidulafungin						4	3	40	128	19		
		Caspofungin			1	5	12	74	79	22	1			
		Micafungin					1	7	26	115	45			

Pfaller et al. J Clin Microbiol Jan 2008

Prof J Reynes octobre 2015

Caspofungine : candidose souris neutropénique

- Neutropénie chronique (cyclophosphamide)
- Infection IV à J0
- *C. albicans* MY1055
 - CMI caspo 0,5 µg/ml
 - CMI AmB 0,5 µg/ml
 - CMI fluco 1 µg/ml
- traitement intrapéritonéal J1 à J8
- Quantification fongique rein (Log₁₀ CFU/g)

	Dose (mg/kg)	CFU Jour 4	Stéril. Jour 8	Survie J28
Caspofungine	1	3,64	90%	80%
	0,50	3,94	100%	95%
	0,25	4,34	90%	85%
Ampho B	1	5,09	80%	100%
	0,50	5,63	60%	80%
	0,25	6,20	10%	75%
Fluconazole	80	5,57	20%	50%
	40	5,91	0%	30%
	20	5,70	20%	10%
Absence TT	0	6,47	0%	0%

Prof J Reynes octobre 2015

Sensibilité in vitro de *Aspergillus* spp. aux échinocandines (CLSI)

- **526 souches d' *Aspergillus* spp.** isolées dans 60 centres médicaux dans le monde entre 2001 et 2007
- **Procédures mycologiques américaines** (méthode en microdilution CLSI M38-A2) avec détermination de la MEC (Minimum Effective Concentration)

TABLE 1. In vitro susceptibilities of 526 clinical isolates of *Aspergillus* species to anidulafungin, caspofungin, and micafungin

Species	No. of isolates tested	Antifungal agent	No. of isolates for which the MEC ($\mu\text{g/ml}$) was*:				
			0.007	0.015	0.03	0.06	0.12
<i>A. flavus</i>	64	Anidulafungin	52	10	2		
		Caspofungin	15	36	10	3	
		Micafungin	50	12	2		
<i>A. fumigatus</i>	391	Anidulafungin	264	84	40	3	
		Caspofungin	24	191	138	34	4
		Micafungin	339	47	5		
<i>A. niger</i>	46	Anidulafungin	42	4			
		Caspofungin	32	11	3		
		Micafungin	40	6			
<i>A. terreus</i>	25	Anidulafungin	22	3			
		Caspofungin	9	11	5		
		Micafungin	24	1			

* No MECs of $>0.12 \mu\text{g/ml}$ were found for these isolates.

Pfaller et al. J. Clin. Microbiol. Oct 2009

Prof J Reynes octobre 2015

Sensibilité in vitro de *Aspergillus* spp. aux échinocandines

- Souches isolées dans 115 hôpitaux espagnols entre 2005 et 2007
- Procédures mycologiques européennes AFST-EUCAST

Species	n	Caspofungin		Anidulafungin		Micalofungin	
		MIC ₅₀	MIC ₂₀	MIC ₅₀	MIC ₂₀	MIC ₅₀	MIC ₂₀
<i>Aspergillus</i> spp.							
<i>Aspergillus fumigatus</i>	299	0.25	0.50	0.03	0.03	0.03	0.03
<i>Aspergillus terreus</i>	155	1.0	2.0	0.03	0.03	0.03	0.03
<i>Aspergillus flavus</i>	81	>16.0	>16.0	>16.0	>16.0	>16.0	>16.0
<i>Aspergillus niger</i>	83	0.25	0.50	0.03	0.03	0.03	0.06
<i>Aspergillus nidulans</i>	29	0.50	>16.0	0.03	0.25	0.03	>16.0
<i>Aspergillus sydowii</i>	28	0.25	1.0	0.03	0.03	0.03	0.03
<i>Aspergillus versicolor</i>	12	0.25	2.0	0.03	0.03	0.03	0.06
Other <i>Aspergillus</i> spp. ^b	18	0.12	0.50	0.06	0.25	0.06	0.25

Cuenca-estrella et al. Antimicrob. Agents Chemother. May 2009

***Candida* spp. with Acquired Echinocandin Resistance, France, 2004–2010¹**

Eric Dannaoui,² Marie Desnos-Ollivier,²
Dea Garcia-Hermoso, Frédéric Grenouillet,
Sophie Cassaing, Marie-Thérèse Baixench,
Stéphane Bretagne, Françoise Dromer,
Olivier Lortholary,
and the French Mycoses Study Group³

We report 20 episodes of infection caused by acquired echinocandin-resistant *Candida* spp. harboring diverse and new Fksp mutations. For 12 patients, initial isolates (low MIC, wild-type Fksp sequence) and subsequent isolates (after caspofungin treatment, high MIC, mutated Fksp) were genetically related.

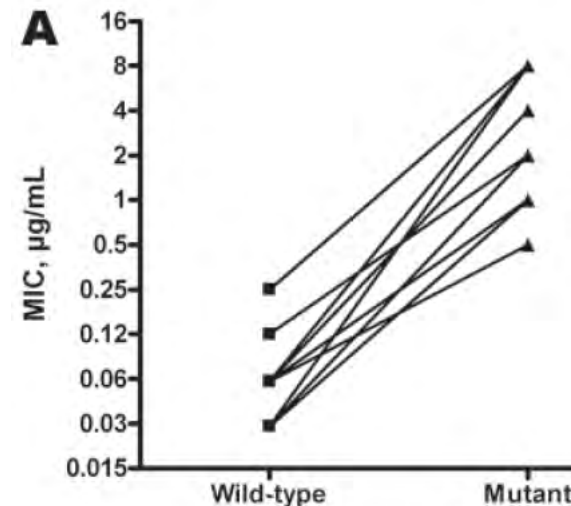
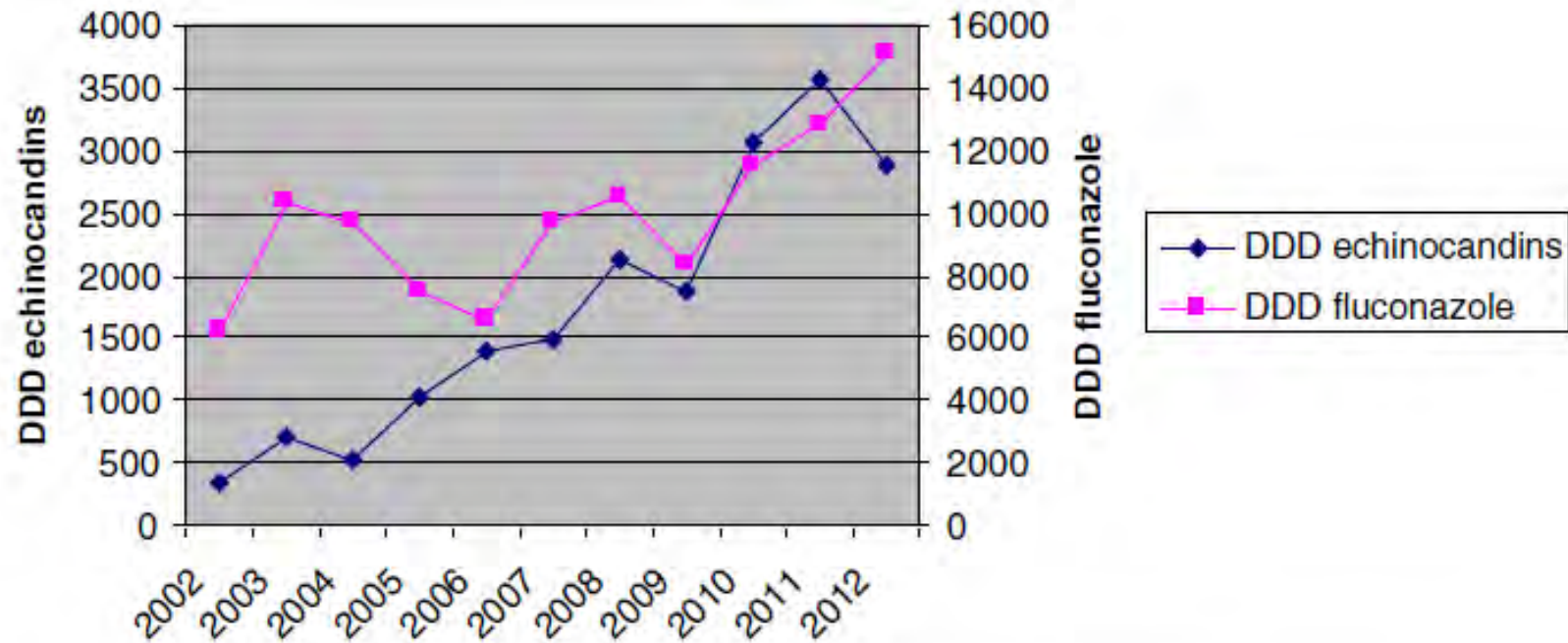


Figure. Corresponding caspofungin (A),

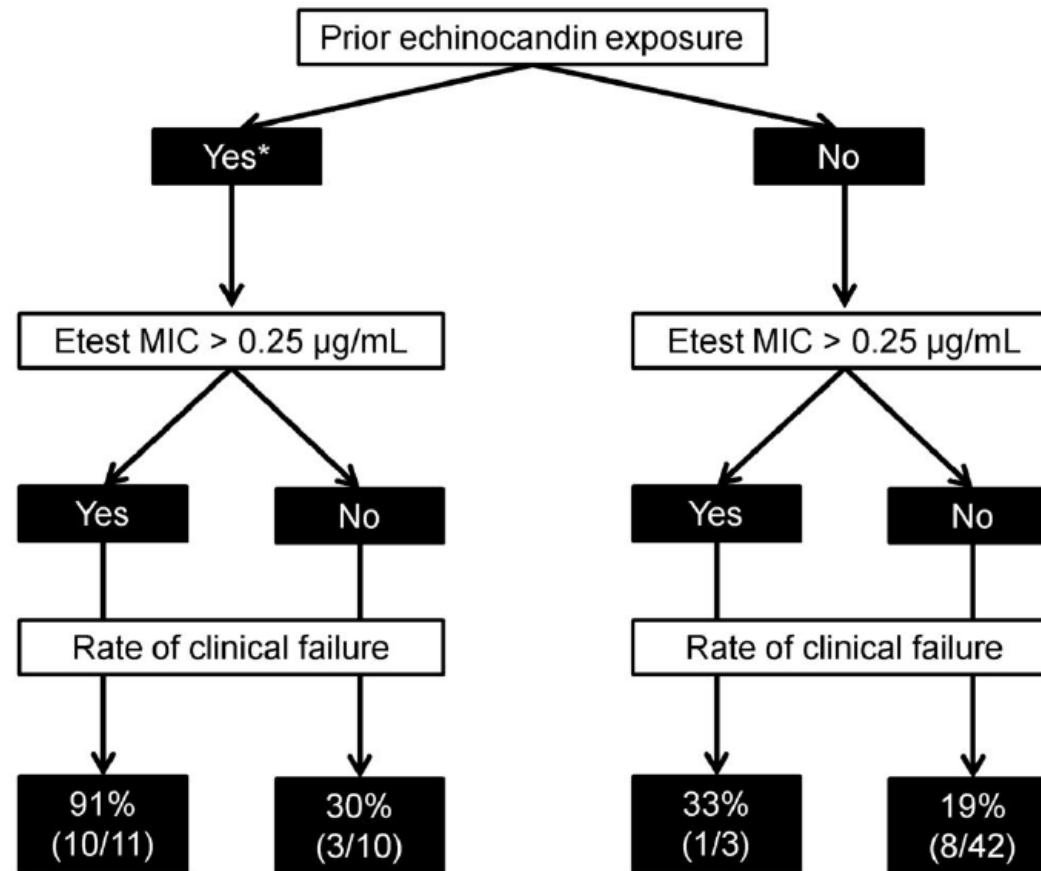
Emergence of echinocandin-resistant *Candida* spp. in a hospital setting: a consequence of 10 years of increasing use of antifungal therapy?

A. Fekkar • E. Dannaoui • I. Meyer • S. Imbert • J. Y. Brossas •
 M. Uzunov • G. Mellon • S. Nguyen • E. Guiller • E. Caumes •
 V. Leblond • D. Mazier • M. H. Fievet • A. Datry



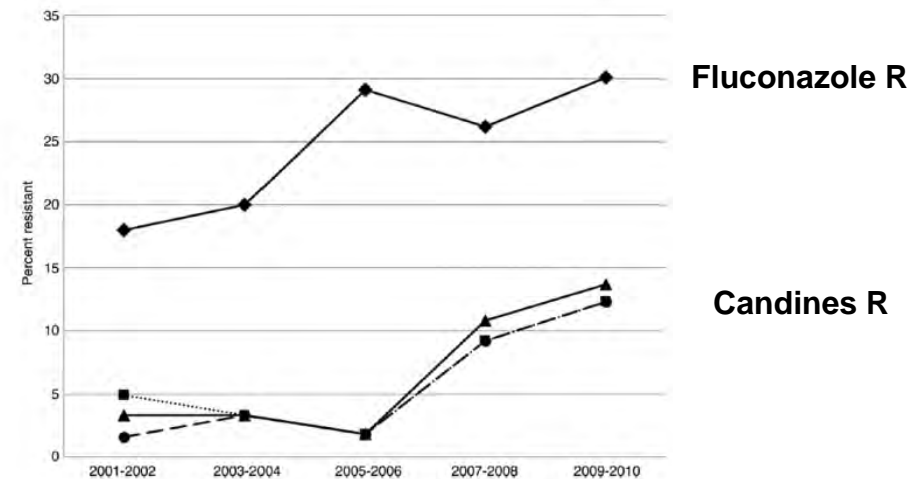
Year	Echinocandin consumption		Patients who received echinocandin			Breakthrough rate	* p=0,03
	DDD of echinocandin	Echinocandin DDD / patient	Patients without resistant strain	Patients with resistant strain	Total		
2011	3566	16,7	206	7	213	3.3%	* p=0,03
2012	2871	13,3	215	1	216	0.5%	

Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure



*All patients infected with *FKS* mutant *C. glabrata* were included in this arm; 90% (9/10) failed echinocandin therapy.

Increasing Echinocandin Resistance in *Candida glabrata*: Clinical Failure Correlates With Presence of *FKS* Mutations and Elevated Minimum Inhibitory Concentrations



Background. Fluconazole (FLC) resistance is common in *C. glabrata* and echinocandins are often used as first-line therapy. Resistance to echinocandin therapy has been associated with *FKS1* and *FKS2* gene alterations.

Methods. We reviewed records of all patients with *C. glabrata* bloodstream infection at Duke Hospital over the past decade (2001–2010) and correlated treatment outcome with minimum inhibitory concentration (MIC) results and the presence of *FKS* gene mutations. For each isolate, MICs to FLC and echinocandins (anidulafungin, caspofungin, and micafungin) and *FKS1* and *FKS2* gene sequences were determined.

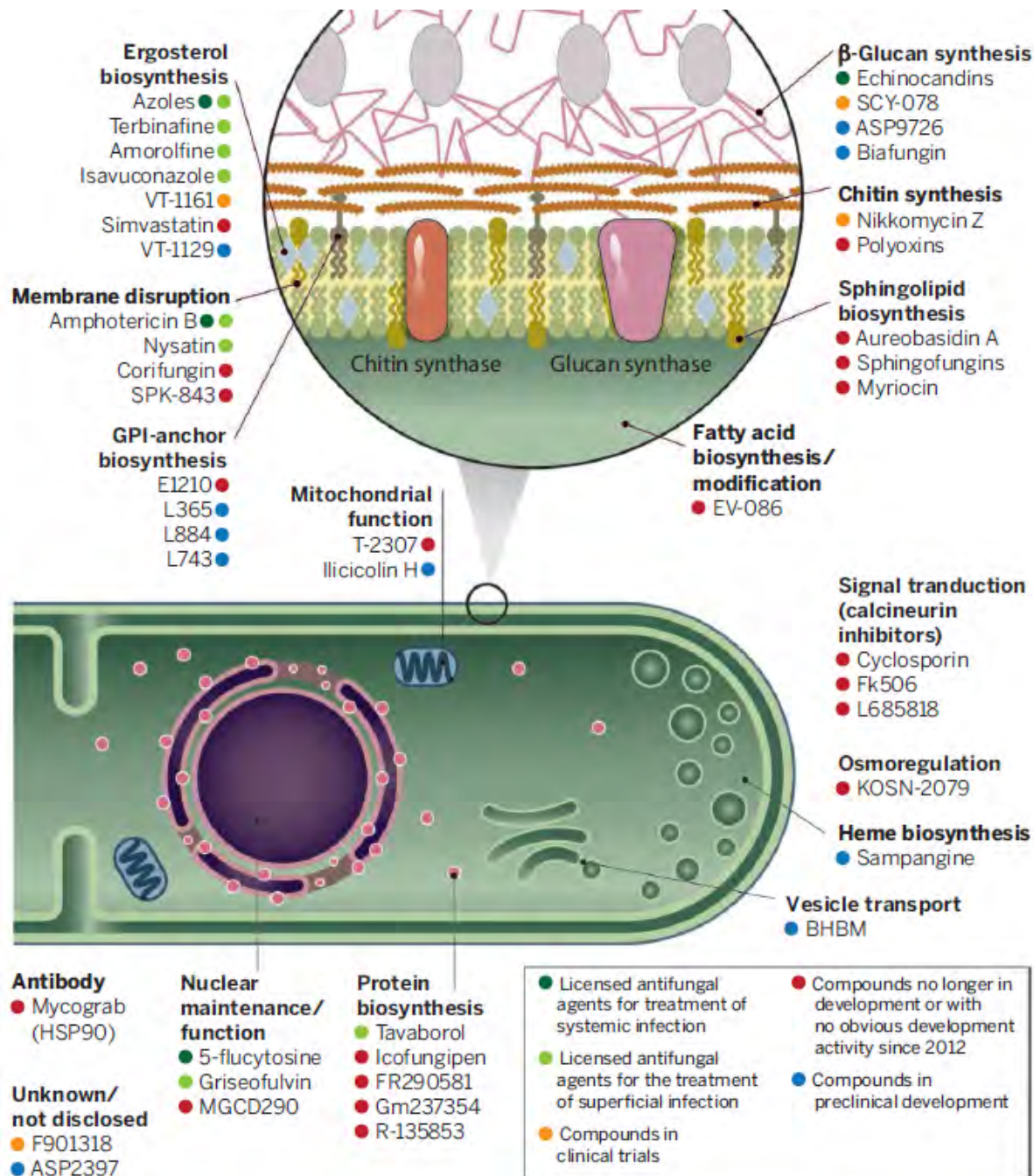
Results. Two hundred ninety-three episodes (313 isolates) of *C. glabrata* bloodstream infection were analyzed. Resistance to echinocandins increased from 4.9% to 12.3% and to FLC from 18% to 30% between 2001 and 2010, respectively. Among the 78 FLC resistant isolates, 14.1% were resistant to 1 or more echinocandin. Twenty-five (7.9%) isolates harbored a *FKS* mutation. The predictor of a *FKS* mutant strain was prior echinocandin therapy (stepwise multivariable analysis, odds ratio, 19.647 [95% confidence interval, 7.19–58.1]). Eighty percent (8/10) of patients infected with *FKS* mutants demonstrating intermediate or resistant MICs to an echinocandin and treated with an echinocandin failed to respond or responded initially but experienced a recurrence.

Comparaison des échinocandines

DCI	Caspofungine	Anidulafungine	Micafungine
Spécialité	CANCIDAS	ECALTA	MYCAMINE
Demi-vie	10 h	28 h	12- 15 h
Liaison protéines	96 %	80 %	99 %
Métabolisme	Dégradation spontanée puis Métabolisme hépatique (pas médié par CYP450)	Lente dégradation chimique spontanée	Métabolisme hépatique (pas médié par CYP450)
Ajustement si insuffisance hépatique	OUI pour insuffisance modérée (35 mg)	NON	NON pour insuffisance légère à modérée mais usage non recommandé du fait hépatotoxicité et hépatocarcinogénicité chez le rat
Ajustement si insuffisance rénale	NON	NON	NON
Présentation	50 et 70 mg	100 mg	50 et 100 mg
Posologie pour adulte	Charge : 70 mg J1 Puis 50 mg/j (perf de 60 min dans soluté sans glucose)	Charge : 200 mg J1 Puis 100 mg/j (perf de 90 min dans 250 ml de salé ou glucosé)	100 mg/j (max 200) 50 mg /j en prévention

Comparaison des AMM des échinocandines

DCI	Caspofungine	Anidulafungine	Micafungine
Spécialité	CANCIDAS	ECALTA	MYCAMINE
Candidose oesophagienne			OUI pour les patients (≥ 16 ans) pour lesquels un traitement intraveineux est approprié
Traitement des Candidoses invasives	OUI chez les adultes , non neutropéniques et neutropéniques	OUI chez les adultes non neutropéniques	OUI pour tous les âges (y compris nouveau-né)
Traitement de l'aspergillose invasive	OUI chez les adultes réfractaires (non amélioration après 7 jours) ou intolérants à l'ampho B et/ou l'itraconazole		
Traitement empirique chez neutropéniques fébriles	Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à Candida ou Aspergillus) chez les adultes neutropéniques fébriles		
Prévention			Prévention des infections à Candida chez les patients (tous âges) bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez qui une neutropénie est attendue (PNN < 500/ μ l) pendant au moins 10 jours



How to bolster the antifungal pipeline
 David W. Denning and Michael J. Bromley
Science 347, 1414 (2015);
 DOI: 10.1126/science.aaa6097

Antifongiques en développement

- Inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol
 - VT-1161 (Viamet Pharmaceuticals): Candida, Coccidioides, Dermatophytes, Rhizopus mais pas Aspergillus
 - VT-1129 : Cryptococcus
- Inhibiteurs de la synthèse du 1,3-b-D-glucan
 - ASP9726 (Astellas Pharmaceuticals): Candida, Aspergillus
 - SCY-078 (formerly MK-3118 et dérivé de enfumafungine; Scynexis Inc.), oral : Candida, Aspergillus, autres
 - CD101 (Biafungin, previously SP3025, Cidara Therapeutics), long acting echinocandin: Candida et Aspergillus
- Autres mécanismes

Infections fongiques invasives en 2015

Evolution des stratégies de prise en charge

- **Prophylaxie, Empirique, Préemptif**
- **Evaluation coût-bénéfices-inconvénients (tolérance, résistances)**
- **Fungal stewardship- Rôle de l'infectiologue**

Failure of Empirical Systemic Antifungal Therapy in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients

Sébastien Bailly^{1,2}, Lila Bouadma³, Elie Azoulay⁴, Maité Garrouste Orgeas⁵, Christophe Adrie^{6,7}, Bertrand Souweine⁸, Carole Schwebel⁹, Danièle Maubon^{10,11}, Rebecca Hamidfar-Roy⁹, Michael Darmon¹², Michel Wolff³, Muriel Comet^{10,11}, and Jean-François Timsit^{2,3}

Abstract

Rationale: Systemic antifungal treatments are empirically administered to the sickest critically ill patients, often without documented invasive fungal infection.

Objectives: To estimate the impact of systemic antifungal treatment on 30-day survival of patients suspected to have invasive candidiasis.

Methods: All nonneutropenic, nontransplant recipients managed in five intensive care units intubated for at least 5 days, and free of invasive candidiasis, were included. To account for differences in patients' characteristics recorded daily before study end point, a causal model for longitudinal data was used to assess benefits from antifungal treatment. The composite primary end point was hospital mortality or occurrence of invasive candidiasis.

Measurements and Main Results: Among 1,491 patients, 100 (6.7%) received antifungal treatment for a suspected infection. Patients treated with antifungals were more severely ill than

untreated patients. Within the 30-day follow-up period, 363 (24.3%) patients died, and 22 (1.5%) exhibited documented invasive candidiasis. After adjustment on baseline and time-dependent confounders (underlying illness, severity, invasive procedures, *Candida* colonization), and using a marginal structural model for longitudinal data, treatment was not associated with a decreased risk of mortality or of occurrence of invasive candidiasis (hazard ratio, 1.05; 95% confidence interval, 0.56–1.96; $P = 0.91$).

Conclusions: This study failed to show outcome benefits for empirical systemic antifungal therapy in the sickest critically ill, nonneutropenic, nontransplanted patients. The *post hoc* power did not allow us to conclude to an absence of treatment effect especially for specific subgroups. Studies to refine indications for empirical treatment based on surrogate markers of invasive candidiasis are warranted.

Keywords: empirical treatment; antifungal; invasive candidiasis; intensive care unit; marginal structural model

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 191 Number 10 | May 15 2015

Coûts journaliers des antifongiques*

Antifongique	Voie orale	Voie IV
Fungizone [®]		10 €
Ambisome [®] (200 mg/j)		608 €
Ancotil [®] (10g/j)	10 €	221 €
Fluconazole (400 mg)	0,76 €	1,40 €
Sporanox [®] (400 mg)	1,15 €	
Noxafil [®] (800 mg/j)	121 €	
Vfend [®] (400 mg/j)	75 €	400 €
Cancidas [®] (50 mg/j)		440 €
Mycamine [®] (50 mg (proph)/100 mg/j)		266 / 430 €

* CHU Montpellier MàJ 13/02/2015