

JNI 18^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

du mercredi 21 au vendredi 23 juin 2017
Palais du Grand Large, Saint-Malo



Saint-Malo
et la région Bretagne



Cas cliniques (qui auraient pu être) interactifs sur infection à filamenteux en hématologie

Serge Alfandari

Infectiologue et Hygiéniste, CH Tourcoing

Infectiologue du Service des Maladies du Sang, CHRU Lille



18^{es} JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Liens d'intérêt

- **A titre personnel:**
 - Intervenant : Basilea, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer
 - Congrès : Astellas, Basilea, Gilead, MSD, Pfizer
 - Board: MSD
- **Comme dirigeant de la SPILF (partenaires de la SPILF):**
 - Actuels:
 - Astellas - Astra Zeneca - Basilea - Biofilm control - Eumedica - Experf - Gilead - GSK - IP santé - Janssen - MSD - Pfizer - Qiagen - Sanofi - Sanofi Pasteur MSD - Thermofisher - Viiv Healthcare
 - Années précédentes:
 - Abbott - Bayer - BMS - Celestis - Novartis Roche - Vitalaire



Interaction « old school »

- Pas de boîtier de télécommande
- Pas d'appli smartphone
- Des cartons de couleurs (3)

A. Bleu
B. Rouge
C. Jaune

Infections fongiques invasives

- **Augmentation de fréquence**
 - Réanimation / immunodéprimés
 - Autour de 2,5 cas/100000Ha/an
 - Candidémies > pneumocystoses > aspergilloses
- **Recommandations publiées en 2016**
 - USA: Candida et Aspergillus 2016
 - Europe: IFI héмато / aspergillose chronique / PCP
- **Un nombre limité de molécules (10)**
 - Une nouvelle AMM (isavuconazole)

Infections à filamenteux en France

| Infection | Number of infections per underlying disorder per year | | | | | Rate/100K | Total burden |
|--|---|----------|-------------|-----------|-----|-------------------|--------------|
| | None/other | HIV/AIDS | Respiratory | Cancer/Tx | ICU | | |
| ABPA | — | — | 95,331 | — | — | 145 | 95,331 |
| SAFS | — | — | 124,678 | — | — | 189 | 124,678 |
| Chronic pulmonary aspergillosis | — | — | 3450 | — | — | 5.24 | 3450 |
| Invasive aspergillosis | 151 | 17 | 97 | 800 | 120 | 1.8 | 1185 |
| Mucormycosis | 10 | — | — | 69 | — | 0.12 | 79 |
| <i>Pneumocystis pneumonia</i> | 61 | 449 | 4 | 144 | — | 1 | 658 |
| Candidaemia | 533 | 28 | 85 | 1134 | 590 | 3.6 | 2370 |
| <i>Candida peritonitis</i> | 249 | — | — | — | 237 | 0.74 | 486 |
| Oesophageal candidiasis | — | 9075 | — | ? | — | 13.8 | 9075 |
| Recurrent vaginal candidiasis (4 × /year +) | 730,690 | — | — | — | — | 2220 ^a | 730,690 |
| Cryptococcosis | 32 | 76 | 2 | 21 | — | 0.2 | 131 |
| Total burden estimated | 731,726 | 9645 | 223,647 | 2168 | 947 | | 968,143 |

Infections invasives à filamenteux en France

| Infection | Number of infections per underlying disorder per year | | | | | Rate/100K | Total burden |
|--|---|-----------|-------------|------------|------------|-------------------|--------------|
| | None/other | HIV/AIDS | Respiratory | Cancer/Tx | ICU | | |
| ABPA | — | — | 95,331 | — | — | 145 | 95,331 |
| SAFS | — | — | 124,678 | — | — | 189 | 124,678 |
| Chronic pulmonary aspergillosis | — | — | 3450 | — | — | 5.24 | 3450 |
| Invasive aspergillosis | 151 | 17 | 97 | 800 | 120 | 1.8 | 1185 |
| Mucormycosis | 10 | — | — | 69 | — | 0.12 | 79 |
| <i>Pneumocystis pneumonia</i> | 61 | 449 | 4 | 144 | — | 1 | 658 |
| Candidaemia | 533 | 28 | 85 | 1134 | 590 | 3.6 | 2370 |
| <i>Candida peritonitis</i> | 249 | — | — | — | 237 | 0.74 | 486 |
| Oesophageal candidiasis | — | 9075 | — | ? | — | 13.8 | 9075 |
| Recurrent vaginal candidiasis (4 × /year +) | 730,690 | — | — | — | — | 2220 ^a | 730,690 |
| Cryptococcosis | 32 | 76 | 2 | 21 | — | 0.2 | 131 |
| Total burden estimated | 731,726 | 9645 | 223,647 | 2168 | 947 | | 968,143 |

+ pathogènes moins fréquents: *Fusarium sp.*, *Scedosporium spp*, etc...

Cas clinique 1

- **Patient de 74 ans**
- **LLC**
 - 6^{ème} ligne de traitement
- **31 mars 2017**
 - Pneumonie bilatérale
 - Hémocultures et LBA stériles
 - PCR *Pneumocystis* négative
 - Ag aspergillaire sang et LBA négatif
 - PCR aspergillus dans le LBA: 920 fg/ml



Cas clinique 1: Q1



- **Qui traite pour API un patient avec ?**
 - Hémopathie maligne pas classiquement associée à API
 - Images thoraciques nodulaires non typiques
 - PCR aspergillus dans le LBA

A. Oui

B. Non

C. Ca dépend

Aspergillose et hémopathies lymphoïdes

- **Enquête France 2005-2007 (305 cas / 12 CHU)**
- **Incidence greffe**
 - 8,1% pour allogreffe
 - 0,8% pour autogreffe
- **Autres hémopathies:**
 - Pas d'incidence mais seulement des proportions relatives
 - 90 LAM: 30% des cas (moy: 2,5 / centre / an)
 - 21 LAL: 7%
 - 25 SMD: 8%
 - **42 Lymphome: 14%**
 - **26 LLC: 9%**
 - 13 MM : 4%



18^{es} JNH, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Lortholary CMI 2011

9

Cas clinique 1



- **Mis sous voriconazole le 1/4/17**
- **22 avril 2017**
 - Apparition d'une diarrhée
 - 3 selles liquides / jour
 - Pas de sang ni glaires
- **28 avril 2017**
 - Hospitalisation
 - Abdomen souple et indolore
 - Déshydratation

Cas clinique 1



- **Biologie standard subnormale**
- **Bilan infectieux négatif**
 - Coproculture
 - EPS
 - Recherche CD
 - Recherche virus entériques
 - PCR sang CMV/EBV/ADV/HHV6
 - Marqueurs fongiques
- **Recto-sigmoidoscopie normale**
 - Biopsies négatives
- **Scanner thoracique**
 - Amélioration

Cas clinique 1: Q2



- **Toutes explorations négatives**
 - Hypothèse retenue: toxicité du voriconazole
 - Besoin d'un traitement prolongé
- **Vous décidez:**

- A. De le poursuivre avec des anti diarrhéiques**
- B. De le remplacer par de l'isavuconazole**
- C. De le remplacer par de l'AmB-L**

Recommandations 2016 aspergillose hématologie

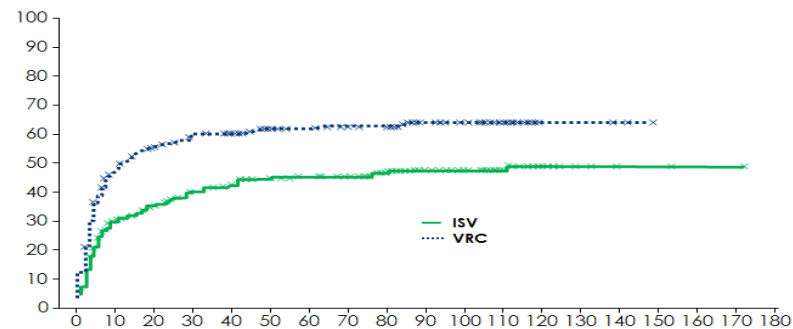
- 1^{ère} ligne
 - IDSA
 - Voriconazole : **strong reco; high-Q ev**
 - Alternative:
 - LAMB : **strong reco; moderate-Q ev**
 - Isavuconazole: **strong reco; moderate-Q ev**
 - ECIL
 - Voriconazole : **A I**
 - Isavuconazole: **A I**
 - LAmB : **B I**
 - Contre l'utilisation (**A I**) : AMBd
- Sauvetage
 - IDSA
 - LFAMB, micafungine, caspofungine, posaconazole, itraconazole: **strong reco; moderate-Q ev**
 - Associations: **weak reco; moderate-Q ev**
 - ECIL
 - LAMB, ABLC, caspofungine, posaconazole, voriconazole ou association : **B II**

Isavuconazole et aspergillose

- **Essai randomisé infections à filamenteux (SECURE)**
 - Infections prouvées, probables ou possibles
- **Isavuco (200 x3/j-48h puis 200 x1/j) vs vorico 6 puis 4mg/kg/12h puis IV ou PO à partir de J3 (possible sous dosage PO: 200 mg x2/j et pas de monitoring taux sériques**
- **Critère principal: mortalité à J42 (6 semaines)**
- **Critère secondaire: mortalité à J84 (12 semaines)**

Effets indésirables VRZ vs ISV

| Patients avec EI | Isavuconazole | Voriconazole | p |
|---|---------------|--------------|---------|
| | N = 257 % | N = 259 % | |
| Tous EI | 96,1 | 98,5 | NS |
| EI liés au traitement | 42,4 | 59,8 | < 0,001 |
| EI graves liés au traitement | 10,9 | 11,2 | NS |
| EI entraînant l'interruption du traitement | 14,4 | 22,8 | < 0,05 |
| EI liés au TT, entraînant l'arrêt définitif du TT | 8,2 | 13,5 | NS |



Cas clinique 1: Fin

- **Hypothèse: toxicité du voriconazole**
 - Disparition de la diarrhée à l'arrêt du VRZ
- **Choix d'un relais par isavuconazole**
 - Pas d'accès veineux
 - Mauvaise tolérance antérieure amb-L
- **Bonne tolérance sans reprise de diarrhée**
- **Normalisation du scanner à 6 semaines**



Effets indésirables VRZ vs ISV

- Pas de différence globale
- Moins d'EI / ISV
 - Cutanés
 - Oculaires
 - Hépto-biliaires

Maertens Lancet 2016

| | Isavuconazole (n=257) | Voriconazole (n=259) | p value |
|--|--------------------------|-------------------------|---------|
| Overall | 247 (96%) | 255 (98%) | 0.122 |
| Gastrointestinal disorders | 174 (68%) | 180 (69%) | 0.705 |
| Infections and infestations | 152 (59%) | 158 (61%) | 0.719 |
| General disorders and administrative site conditions | 148 (58%) | 144 (56%) | 0.658 |
| Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders | 143 (56%) | 147 (57%) | 0.859 |
| Metabolism and nutrition disorders | 108 (42%) | 121 (47%) | 0.289 |
| Nervous system disorders | 95 (37%) | 89 (34%) | 0.582 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders* | 86 (33%) | 110 (42%) | 0.037¶ |
| Investigations (abnormal laboratory tests) | 85 (33%) | 96 (37%) | 0.357 |
| Blood and lymphatic system disorders | 77 (30%) | 82 (32%) | 0.703 |
| Psychiatric disorders† | 70 (27%) | 86 (33%) | 0.151 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 69 (27%) | 77 (30%) | 0.495 |
| Vascular disorders | 67 (26%) | 77 (30%) | 0.378 |
| Renal and urinary disorders | 55 (21%) | 58 (22%) | 0.832 |
| Cardiac disorders | 43 (17%) | 57 (22%) | 0.148 |
| Eye disorders‡ | 39 (15%) | 69 (27%) | 0.002¶ |
| Injury, poisoning, and procedural complications | 33 (13%) | 39 (15%) | 0.526 |
| Hepatobiliary disorders§ | 23 (9%) | 42 (16%) | 0.016¶ |
| Immune system disorders | 20 (8%) | 25 (10%) | 0.533 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified | 19 (7%) | 31 (12%) | 0.101 |
| Ear and labyrinth disorders | 14 (5%) | 13 (5%) | 0.846 |
| Reproductive system and breast disorders | 8 (3%) | 13 (5%) | 0.373 |
| Endocrine disorders | 5 (2%) | 3 (1%) | 0.503 |
| Congenital, familial, and genetic disorders | 3 (1%) | 2 (1%) | 0.685 |
| Social circumstances | 0 | 1 (<1%) | >0.999 |

Isavuconazole et aspergillose

- Isavuconazole vs voriconazole

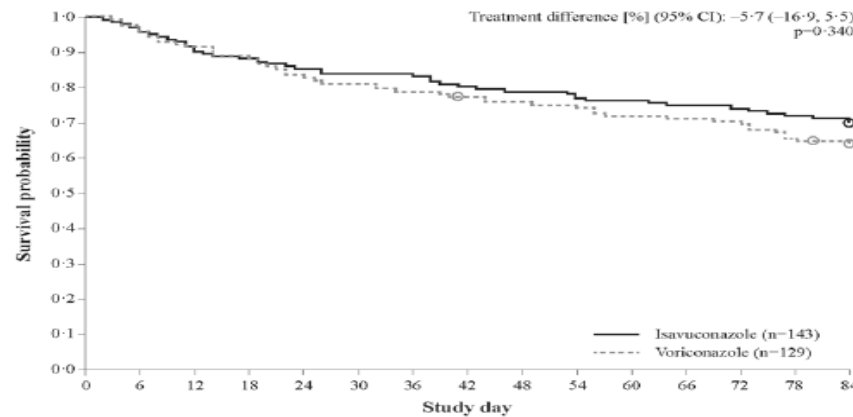
| Résultats à J42, ITT | Isavuconazole N=258 | Voriconazole N=258 |
|--|------------------------|-----------------------|
| Mortalité toutes causes ITT , n (%) | 48 (18.6%) | 52 (20.2%) |
| Différence ajustée entre les deux traitements, % (95% CI) ^a | -1.0 (-7.8, 5.7) | |
| Décès, n (%) | 45 (17.4) | 50 (19.4) |
| Statut de survie inconnue, n (%) | 3 (1.2) | 2 (0.8) |

Isavuconazole et aspergillose

- Isavuconazole vs voriconazole

| Résultats mITT (prouvées ou probables) | Isavuconazole N=143 | Voriconazole N=129 |
|--|------------------------|-----------------------|
| Mortalité toutes causes à J84 , n (%) | 28 (20%) | 30 (23%) |
| Mortalité toutes causes à J84 , n (%) | 43 (30%) | 48 (37%) |
| Réponse clinique EOT | 62% | 60% |
| Réponse radiologique EOT | 29% | 33% |

Survie en MITT



18^{es} JN1, Saint-Malo, du 21 au 23

Maertens Lancet 2016

Cas clinique 2

- **Patiente de 34 ans**
 - DID
 - IRC avec DFG (MDRD) à 45 ml/l
- **LAM diagnostiquée le 19/12/2016**
 - Induction le 27/12/2016
 - Sortie d'aplasie (RC) le 18/1/2017
- **Prophylaxie AF/posaconazole débutée le 25/12/16**

Cas clinique 2

- **Patiente de 34 ans**
 - DID
 - IRC avec DFG (MDRD) à 45 ml/l
- **LAM diagnostiquée le 19/12/2016**
 - Induction le 27/12/2016
 - Sortie d'aplasie (RC) le 18/1/2017
- **Prophylaxie AF/posaconazole débutée le 25/12/16**

Recommandations 2016 Mucormycoses

- **Traitement antifongique, contrôle des conditions sous-jacentes et chirurgie: A II**
 - LAMB ou ABLC2 : **B II**
 - Posaconazole et combinaisons: **C III**
- **Maintenance ou intolérance au TT 1ère ligne**
 - Posaconazole : **B II**
 - Contre l'utilisation (**A II**) : Combinaison avec déférasirox
- **Recommandations publiées en 2016, mais rédigées en 2015.**
 - Il manque la seule molécule ayant une AMM mentionnant spécifiquement la mucormycose !

Cas clinique 2



18^{es} JN, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Isavuconazole et mucormycose

- **Etude ouverte (VITAL)**
 - Moisissure rare (mucor), levure ou champignon dimorphe
 - Isavuco (200 x3/j-48h puis 200 x1/j)

| Réponse globale mITT | Primaire N=21 | Refractaire N=11 | Intolerance N=5 | Total N=37 |
|----------------------|------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| J42 | 7 (33.3) | 5 (45.5) | 2 (40.0) | 14 (37.8) |
| DC | 7 (33.3) | 4 (36.4) | 2 (40.0) | 13 (35.1) |
| Échec | 9 (42.9) | 5 (45.5) | 2 (40.0) | 16 (43.2) |
| DC | 7 (33.3) | 4 (36.4) | 2 (40.0) | 15 (40.5) |

| Réponse globale mITT | N=37 |
|----------------------|-------------|
| Succès | 31.4 |
| Complète | 14.3 |
| Partielle | 17.1 |
| Échec | 68.6 |
| Maladie stable | 28.6 |
| Progression | 40.0 |

Isavuconazole: avantages

- Moins d'effets 2nd cutanés, neuro et hépatiques que vorico
- Pas d'adaptation/toxicité chez l'insuffisant rénal
- Absorption PO indépendante des repas
- Forme IV active sur mucor
- Moins d'interaction médicamenteuses que vori (mais....)

Isavuconazole: inconvénients

- ▶ Moins d'interaction médicamenteuses voriconazole
 - ▶ Mais rifabutine CI
- **Moins actif**
 - Que voriconazole sur *A flavus* et *niger*
 - Que posaconazole sur mucor
- **Coût**
 - Même si hors GHS
 - Ca reste nos impôts

Isavuconazole: incertitudes

- Pas de monitoring nécessaire en routine ?
- Résistances croisées posaco/vorico ?

Isavuconazole: conclusion

- **Nouvelle arme dans l'arsenal**
- **Place optimale à déterminer**
 - Sur toxicité de l'alternative surement
 - Sur IR sévère et API pourquoi pas
 - Sur l'élargissement au mucor: mais il y a aussi le posaco IV
- **Incertitude**
 - TT préemptif/curatif sur API poussant sous posaco bien dosé
 - Données complémentaires nécessaires