BEST OF Mycologie

Annick Datry

Octobre 2005

Registre de patients CLEAR®

- Inclusion prospective des patients atteints d'une infection fongique prouvée ou suspectée, recevant au moins 4 doses d' Abelcet
- Étude rétrospective des données des patients (CRF anonymisé)
- 3514 patients inclus
- 160 centres hospitaliers (USA & Canada)
- Périodes d'inclusion :
  - U.S.A. 1996-1999
  - Canada 1997-2000

Pappas PG, Clin Infect Dis 2005;40:s379-83 . Collaborative Exchange of Antifungal Research

Définition de l'infection fongique

Directives de l'EORTC & MSG

- **Infection prouvée = germe identifié**
  - **Preuve radiologique**
  - **Hémoculture**
  - **Culture tissulaire**
  - **Sérologie**
  - **Histologie**
  - **Recueil de crachat**
  - **Signes et symptômes cliniques**
- **Infection suspectée = germe non identifié**

Pappas PG, Clin Infect Dis 2005;40:s379-83 .

Définition des résultats cliniques

- **Guérison = disparition des signes et symptômes cliniques**
- **Amélioration = amélioration des signes et symptômes cliniques**

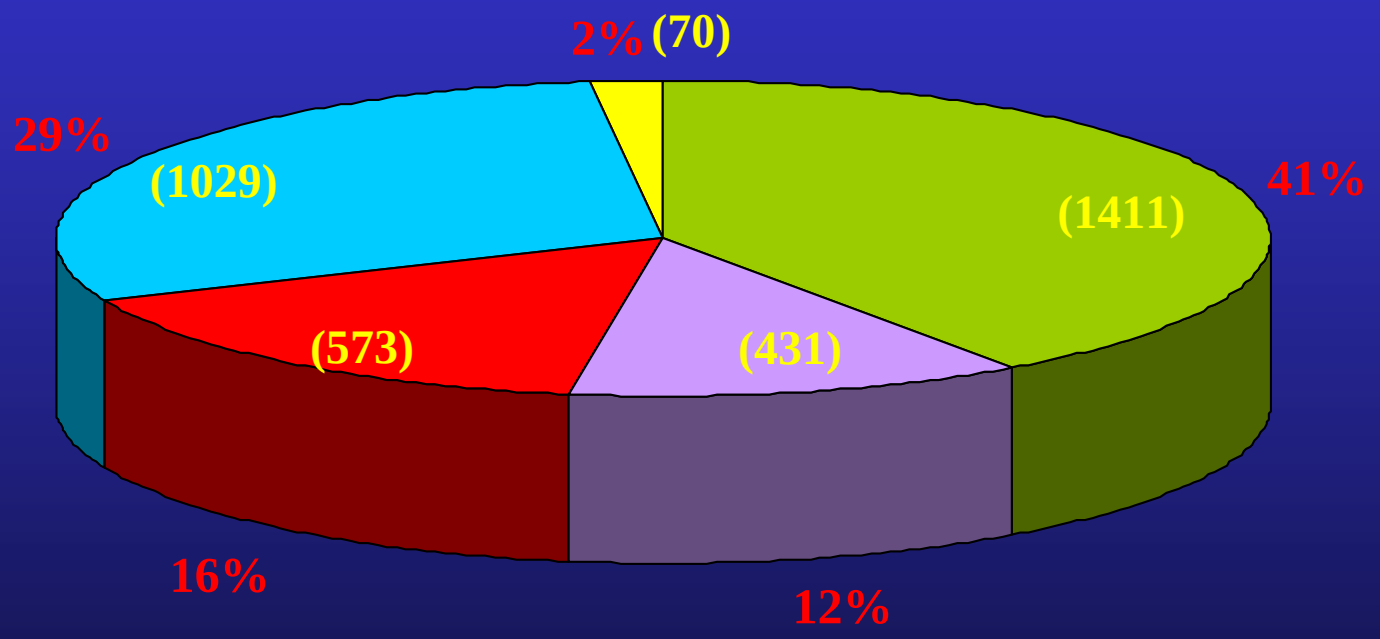
=> Réponse clinique positive

- **Stabilisation = stabilité des signes et symptômes cliniques (Pas d'évolution des résultats cliniques globaux / état initial)**
- **Dégradation = aggravation des signes et symptômes cliniques => décès , progression des signes radiologiques**

Pappas PG, *Clin Infect Dis* 2005;40:s379-83 .

Traitement antérieur à Abelcet

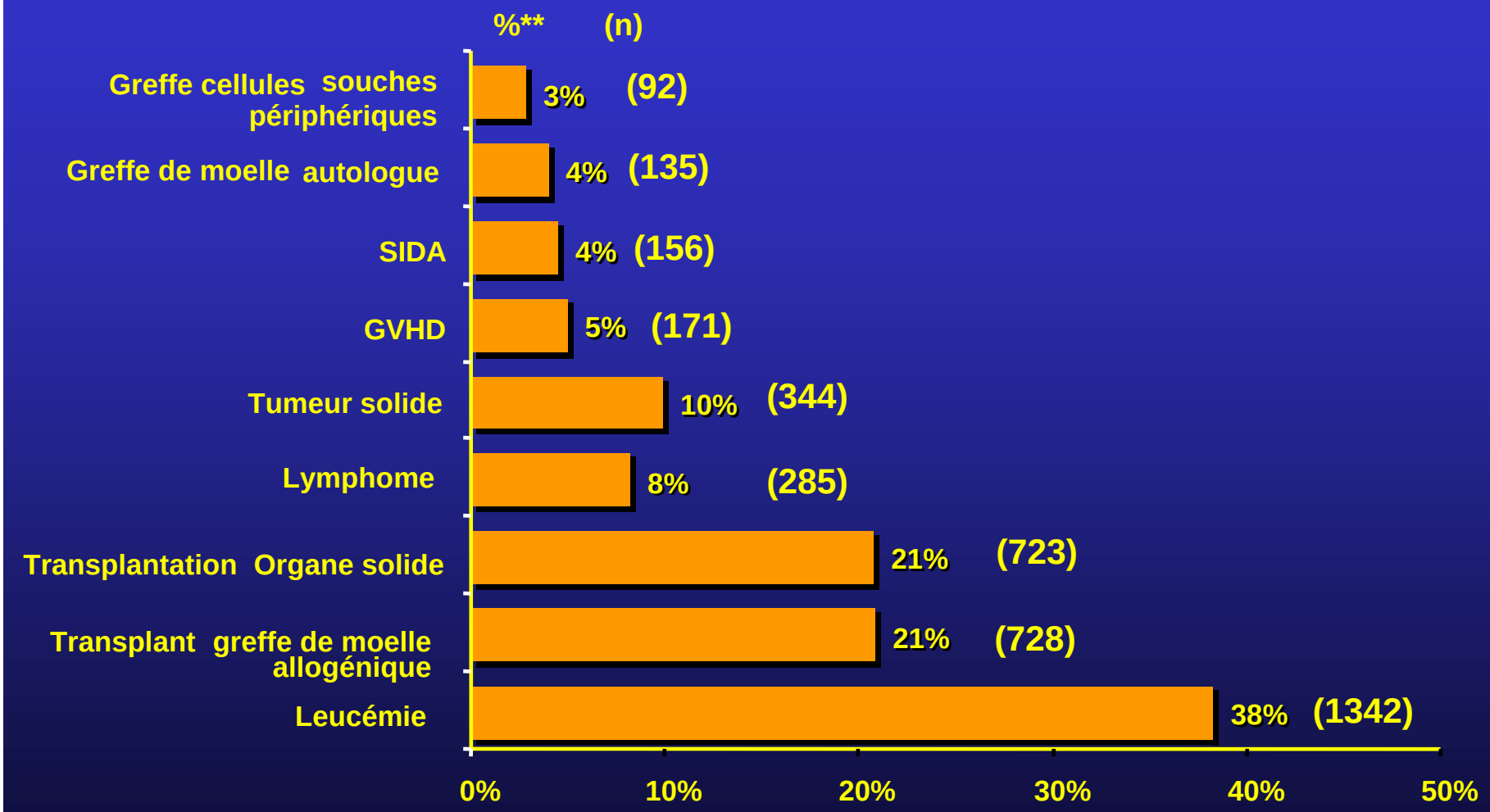
(n = 3514)



- réfractaires aux autres antifongiques
- pas de tt antifongique antérieur / pas d'insuffisance rénale
- intolérants aux autres antifongiques
- pbs rénaux pré-existants / pas de tt antifongique antérieur
- non déterminés

Pappas PG, *Clin Infect Dis* 2005;40:s379-83 .

Pathologies sous-jacentes*

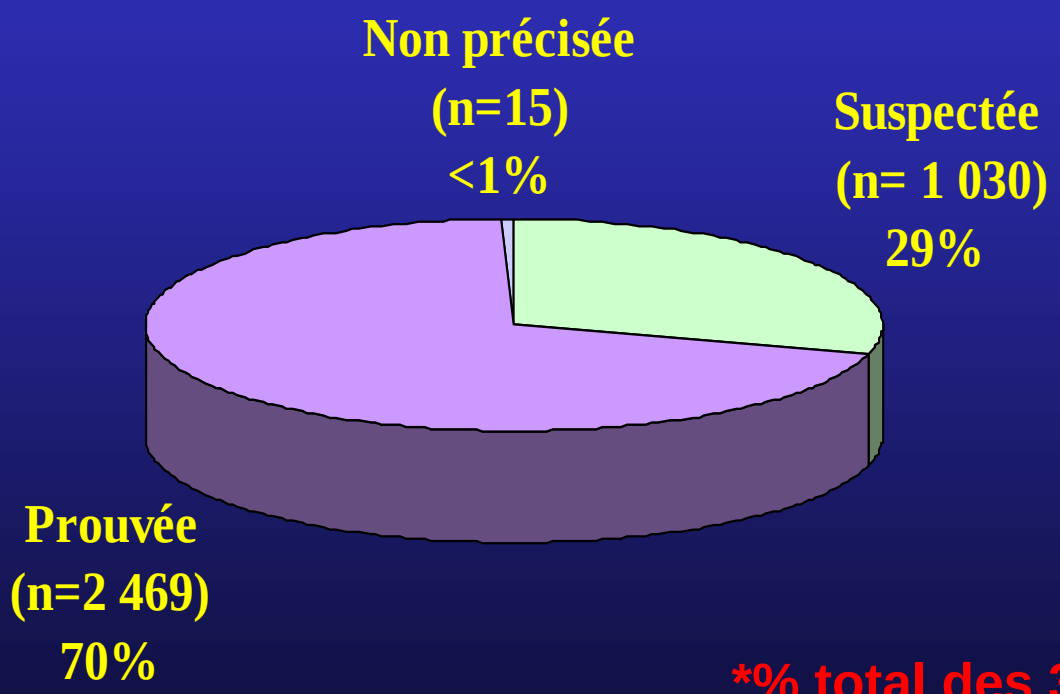


*Patients peuvent avoir plus d'une pathologie.
**% total de 3514 patients.

Pappas PG, *Clin Infect Dis* 2005;40:s379-83 .

Diagnostic des infections fongiques

Type d'infections*



***% total des 3 514 patients**

Pappas PG, *Clin Infect Dis* 2005;40:s379-83 .

CLEAR®

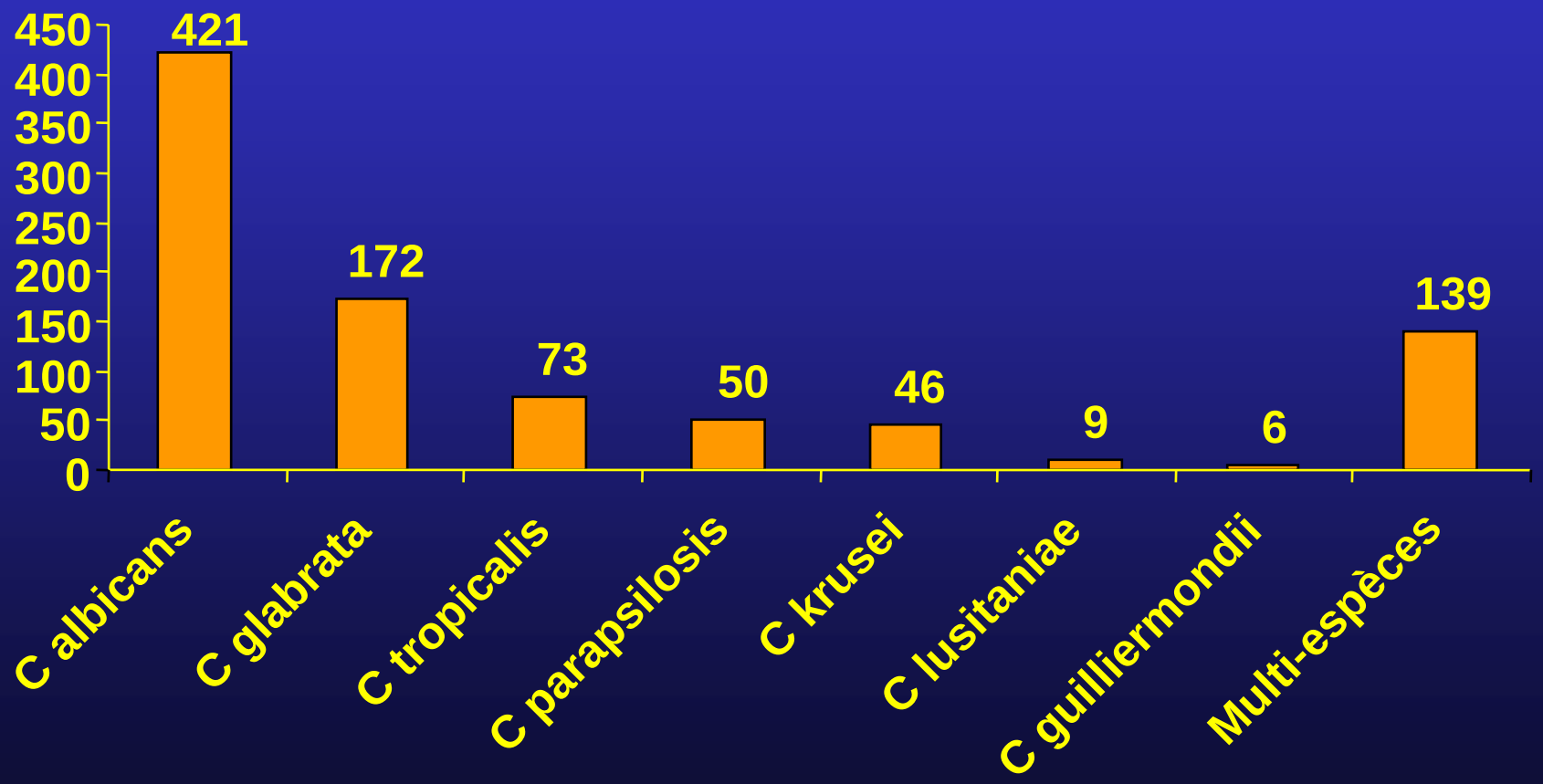
Résultats cliniques dans les infections à levures

1- Candidoses

Ito JI, Hooshmand-Rad R. *Clin Infect Dis* 2005;40:s384-91 .

Infections à *Candida* chez 923 patients

Registre de patients CLEAR®



Ito JI, Hooshmand-Rad R. *Clin Infect Dis* 2005;40:s384-91

Conclusions

- **Chez 3514 patients du registre, 923 patients avec candidose documentée**
- **Efficacité d'Abelcet : 61% réponse clinique favorable**
  - **60-70% réponse clinique favorable suivant les espèces**
  - **61% réponse clinique chez les patients traités par ABLC en 1ère intention et 62% en 2ème intention**
  - **59% réponse clinique chez les patients réfractaires à un azolé**
- **Neutropénie associée avec une réponse clinique plus faible**
- **Aucune incidence sur la fonction rénale (y compris patients avec multi-espèces traités avec des doses plus fortes)**

Ito JI, Hooshmand-Rad R. *Clin Infect Dis* 2005;40:s384-91 .

CLEAR®

Résultats cliniques dans les infections à levures

2- Cryptococcoses

Baddour LM and al.. *Clin Infect Dis* 2005;40:s409-13.

Conclusion : cryptococcose

- 106 patients → Efficacité d'Abelcet (66%)

- Efficacité d'Abelcet chez patients avec lésions cérébrales (65%) => Abelcet pénètre bien dans le SNC

- Confirmation des données de l'étude WALSH (556 patients en échec : 7/11(64%) avec cryptococcose)

- Bonne tolérance rénale d'Abelcet

Baddour LM and al.. *Clin Infect Dis* 2005;40:s409-13.

CLEAR®

Résultats cliniques dans les infections à filamenteux

1- Aspergilloses invasives

Chandrasekar PH, Clin Infect Dis .2005;40:s392-400.

Réponse clinique* dans les AI

	Tous patients évaluables (n=368)
Réponse clinique	162/368 (44%)
Stabilisation	78/368 (21%)
Dégradation	168/368 (35%)

Réponse clinique supérieure pour Transplantation d'organe solide / autres : 52% / 34% (p= 0.014)

* Réponse clinique guérison+amélioration / patients évaluables.

Chandrasekar PH, Clin Infect Dis .2005;40:s392-400.

Conclusions

- Grande base de données sur les AI : 398 patients avec AI documentée
- Efficacité d'Abelcet : 44% réponse clinique favorable
  - Réponse clinique similaire chez les patients en 1ère intention et en 2ème intention
  - 33-50% réponse clinique favorable suivant les espèces
  - Réponse clinique supérieure chez les allogreffés / voriconazole (Herbrecht) : 40% / 32%
- Aucune incidence sur la fonction rénale

Chandrasekar PH, Clin Infect Dis .2005;40:s392-400.

CLEAR®

Résultats cliniques dans les infections à filamenteux

2- Infections hors *Aspergillus*

Perfect JR. *Clin Infect Dis* 2005;40:s401-8.

Conclusion : Infections fongiques à filamenteux hors *Aspergillus*

- **Base de données importante :**
  - ***Zygomyces* = 64**
  - ***Fusarium* = 28**
  - **Autres = 79**
- **Efficacité ABLC :**
  - ***Zygomyces* = 52% avec une durée moyenne de traitement de 16 jours**
  - ***Fusarium* = 46% avec une durée moyenne de traitement de 20,5 jours**
- **Pas de toxicité rénale (même avec des durées de traitement plus longues)**

Perfect JR. Clin Infect Dis 2005;40:s401-8

Essai Caspo-Combo

- Monothérapie de sauvetage d'AI, l'efficacité de la Caspofungine = 45%
- Intérêt des combinaisons → Cas, mode d'action différent
- Etude en ouvert, multicentrique, non randomisée → efficacité de Cas (70 mg/j) en association avec les autres antifongiques pour le traitement des AI des adultes réfractaires ou intolérants
- Résultats intermédiaires de 30 patients (février 2003-juillet 2004) → réponse favorable (70%) et 79% avec Cas-VCZ

Maertens et al, 44th ICAAC, Washington 2004

Facteurs prédictifs de zygomycoses pulmonaires vs Aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients atteints de cancer (1)

- La zygomycose pulmonaire (ZP) → clinique similaire à l'aspergillose pulmonaire invasive (API)
- Voriconazole (VCZ) actif dans l'API mais non dans la ZP
- Etude rétrospective → 16 patients ZP (9 certaines et 7 probables) et une étude prospective → 29 patients API (8 certaines et 21 probables)

Chamilos et al. CID 2005; 41

Facteurs prédictifs de zygomycoses pulmonaires vs Aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients atteints de cancer (2)

- Patients des 2 groupes comparables / la maladie maligne sous-jacente (hématologique: 94%/93%) et les facteurs de risque → IFI
- Analyse multivariée → atteinte sinusienne (P = 0.026) et prophylaxie / VCZ (P = 0.003) = facteurs prédictifs cliniques de ZP ; nodules multiples ≥ 10 (p= 0.012) et épanchement pleural (p= 0;042) = facteurs prédictifs radiologiques (scanner)

Chamilos et al. CID 2005; 41

Les zygomycoses dans l'ère des nouveaux antifongiques (1)

- ↑ des zygomycoses chez les patients ID : leucémie ou transplantés de moelle depuis aout 2001 [voriconazole (VCZ)]
- 3 groupes de patients (1 septembre 2002 - 31 mars 2004)

  - A : zygomycoses certaines ou probables

  - B : IA certaines ou probables

  - C : groupe témoin sans évidence d 'IFI
- Résultats :

  - 27 cas de zygomycoses (15 certains et 12 probables) avec localisations sinusale, pulmonaire et orbitocérébrale (VCZ ou CAS en prophylaxie)

  - 54 cas d'AI (14 certains et 40 probables).

Kontoyannis et al, JID, 2005: 591

Les zygomycoses dans l ’ère des nouveaux antifongiques (2)

Analyse multivariée :

- comparaison A/B → VRC (p=0.001) et sinusite (p=0.001) facteurs prédictifs de zygomycoses
- comparaison A/C → VRC (p=0.001), diabète (p=0.003) et malnutrition (p =0.045)
- comparaison B/C → rejet du greffon (p=0.043) et corticoïdes (p=0.001)

Kontoyannis et al, JID, 2005: 591

Facteurs de risque d'AI chez les transplantés d'organes solides (1)

- But : définir des stratégies pour prévenir l'AI chez les TOS avec étude de 2 populations à risque (AI précoce et AI tardive)
- Etude rétrospective cas / témoin → 156 cas d'AI certaines ou probables et 312 témoins / 11014 TOS dans 11 centres espagnols de 1990 à 2001
- TOS → foie (80 pts), cœur (47), poumon (17), rein (10), rein -pancréas (2)

Gavalda J et al , CID 2005 (1 july): 41

Facteurs de risque d'AI chez les transplantés d 'organes solides (2)

- Moyenne d 'âge : 52 ans (14-76) et 113 hommes
- Temps moyen → AI = 234 j (2-3025)
- AIP (59%), AID (41%) avec atteinte cérébrale (15,4%)
- Mortalité globale = 76,3% (119/156)
- Facteurs de risque de mortalité → ventilation mécanique, transfusion, atteinte cérébrale

Gavalda J et al , CID 2005 (1 july): 41

Facteurs de risque d'AI chez les transplantés d'organes solides (3)

- **Facteurs de risque → AI précoce**
  - Amines > 24h après la chirurgie
  - Réadmission en USI
  - Insuffisance rénale (hémofiltration ou hémodialyse)
  - Infections bactériennes ou à CMV
- **Facteurs de risque → AI tardive**
  - Age >50ans
  - Rejet chronique du greffon
  - ID +++ (tacrolimus et cyclosporine à 3 mois)
  - Néoplasie relative à l'ID
  - Infections bactériennes et insuffisance rénale

Gavalda J et al , CID 2005 (1 july): 41

Revue de 929 cas de zygomycoses (1)

- **Revue de la littérature anglaise de 1985 à 2003**
  → 1049 cas de zygomycoses (929 évaluables)
- **Critères d 'inclusions des cas de zygomycoses**

  - Infection documentée (pré ou postmortem)

  - Localisation anatomique de l 'infection

  - Maladie sous-jacente

  - Chirurgie et thérapie antifongique

  - Mortalité

Roden M CID 2005, 41:634-643

Revue de 929 cas de zygomycoses (2)

- **Caractéristiques démographiques**

  - Age médian = 40 ans (0,005-80)

  - Hommes = 65%

  - Mortalité globale = 54%

  - Absence de maladies prédisposantes sous-jacentes =19%

  - diabètes = 36 %

  - maladies malignes = 17% (hématologie = 95%)

Roden M CID 2005, 41:634-643

Revue de 929 cas de zygomycoses (3)

- 1940-1999 ⇒ ↑ dans toutes les populations (diabètes +++)
- Le premier site de l'infection varie en fonction de l'hôte :

  - diabètes → 66% sinus rhinocérébral et sino-orbital

  - absence de facteur prédisposant → localisation cutanée 50%

  - maladies malignes et TOP → 50-60% de ZP + sinus

  - Tr./déféroxamine → ZD

  - Toxico/IV → Z cérébrale

Roden M CID 2005, 41:634-643

Revue de 929 cas de zygomycoses (4)

- **Résultats mycologiques et histopathologiques**

  → culture + 50% avec ↑ 71% depuis 2000. Sur les 465 cultures + → *Rhizopus* +++ (*R. oryzae*)

- **Traitement:**

  - 596 → antifongique et 89 % → AmB C (Tx de survie = 61%)

  - 90 → chirurgie (Tx de survie = 57%)

  - 470 → chirurgie + antifongique (Tx de survie = 70%)

  - 241 → absence de traitement (Tx de survie = 3%)

Roden M CID 2005, 41:634-643

Revue de 929 cas de zygomycoses (5)

Conclusion

La connaissance des groupes à risque et de leurs facteurs de risque pour développer une zygomycose s'améliore ⇒ intervention précoce / traitement antifongique ± chirurgie pourra améliorer l'évolution de cette infection dévastatrice

Roden M CID 2005, 41:634-643

Endophtalmie à *Candida glabrata* traitée avec succès par la Caspofungine (1)

- AmB C ± 5FC ou FCZ → évolution peu favorable, mauvaise pénétration IO, toxicité et émergence de résistance
- Homme de 39 ans hospitalisé pour une péritonite → multiples complications post-opératoires (IH, IR et septicémies à bactéries + *C. albicans*) ⇒ FCZ
- Plusieurs semaines plus tard → septicémie à *C. glabrata* ⇒ CAS et l'examen du FO ⇒ endophtalmie G (vitré + rétine)

Sarria J et al CID 2005; 40:e46-48

Endophtalmie à *Candida glabrata* traitée avec succès par la Caspofungine (2)

- CAS X 3 semaines ⇒ guérison (CMI CAS = 0,25 µg /ml)
- Etudes expérimentales chez le lapin → bonnes concentrations oculaires et cérébrales des échinocandines
- Peu d'expérience clinique chez l'homme

⇒ CAS pourrait jouer un rôle dans la prise en charge des IO à *Candida*

Sarria J et al CID 2005; 40:e46-48

Emergence d'une fongémie à *C. krusei* à la suite d'une prophylaxie par FCZ suivie par une zygomycose à la suite d'un traitement par CAS

- **Patient → sévère anémie réfractaire → greffe de moelle**
- **Prophylaxie par fluconazole ⇒ fongémie à *Candida krusei* ⇒ traitement par caspofungine ⇒ émergence d'une zygomycose**

⇒ les zygomycètes sont intrinsèquement résistants à la CAS ⇒ attention +++

Girmenia C et al 2005; 43 (10): 5395-6

Syndrome de reconstitution immunitaire (SRI) chez des patients transplantés d'organes infectés par *Cryptococcus neoformans* (1)

- **Etude multicentrique internationale prospective → 83 PTO infectés par *C. neoformans* avec une durée médiane de suivi de 2 ans (30j à 5 ans)**
- **4 PTO → SRI (2 foie, 1 rein et 1 rein-pancréas)**
- **4 patients avec SRI (100%) → tacrolimus, mycophenolate mofetil et prednisone / aux autres patients 21 / 79 (p=0.007) ⇒ suppression de la production de cytokines stimulées par Th1 (IL-2 et INFγ) et ↑ IL10**

Singh N et al CID 2005 : 40; 1756-61

Syndrome de reconstitution immunitaire (SRI) chez des patients transplantés d'organes infectés par *Cryptococcus neoformans* (2)

- **Suggestion d'une réponse immune ou inflammatoire: formation de granulomes, LCR inflammatoire et ↑ des lésions cérébrales mais, culture négative à *C. neoformans***
- **RSI ≠ échec thérapeutique et rôle des agents immunomodulateurs?**

Singh N et al CID 2005 : 40; 1756-61