

Quelles indications pour les nouveaux Antifongiques ?

Prof. Jacques REYNES (Montpellier)

Pas de conflit d'intérêt déclaré

Prof J Reynes Jan 2007

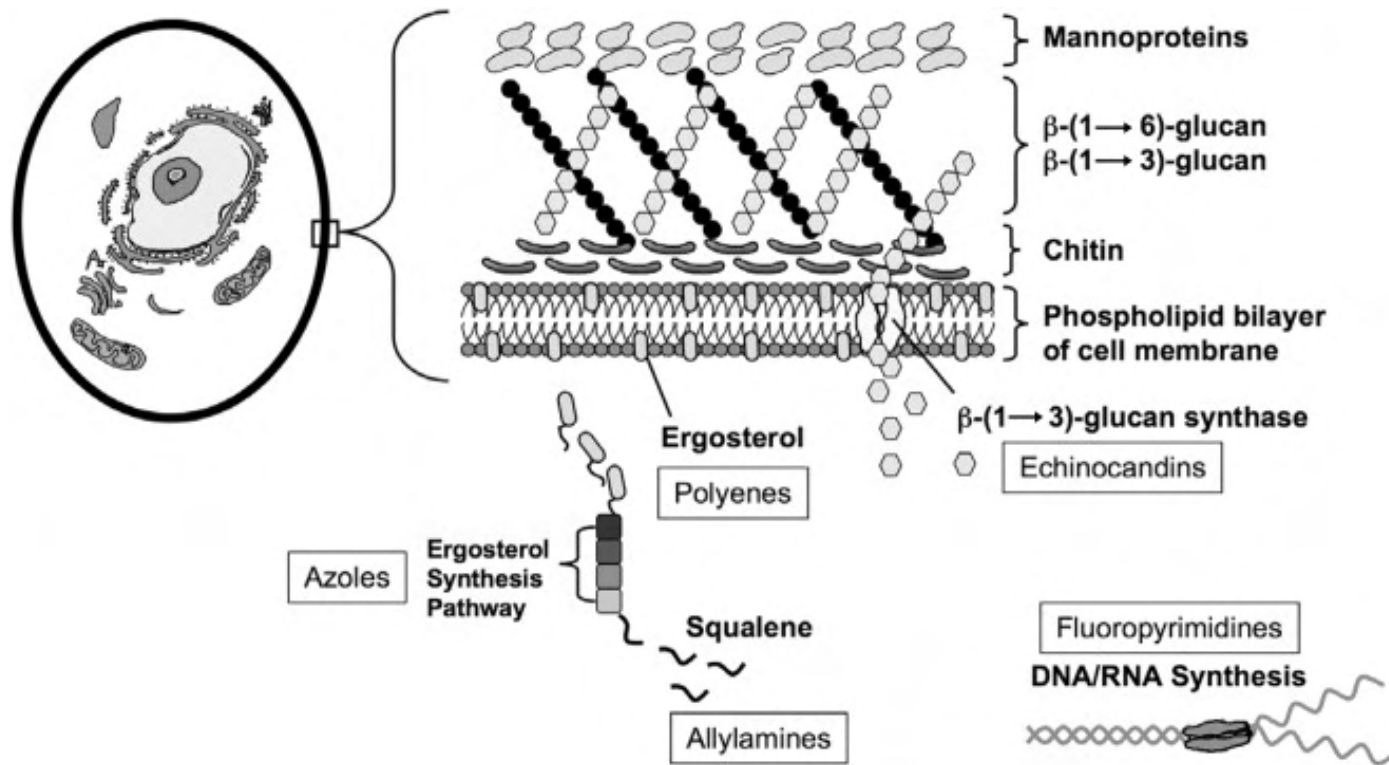
Pourquoi envisager cette question?

- Les infections fongiques: complication fréquente et grave des immunodépressions et des soins intensifs
- Prévention et traitement perfectibles
- Nouvelles molécules et possibilités thérapeutiques
- Enjeux humains et économiques
- Pressions pharmaceutiques et réglementaires: AMM, remboursement-T2A, procédures
- Rôles des infectiologues

Coûts journaliers des antifongiques

- Estimation pour un adulte avec une posologie moyenne

Antifongique	Voie orale	Voie IV
Fungizone [®]		10 €
Abelcet [®] (400 mg/j)		530 €
Ambisome [®] (200-250 mg/j)		600-750 €
Ancotil [®]	10 €	180 €
Triflucan [®] (400 mg)	12,5 €	50 €
Sporanox [®] (400 mg susp)	27 €	
Noxafil [®] (800 mg/j)	130 €	
Vfend [®] (400 mg/j)	84 €	320 €
Cancidas [®] (50 mg/j)		488 €

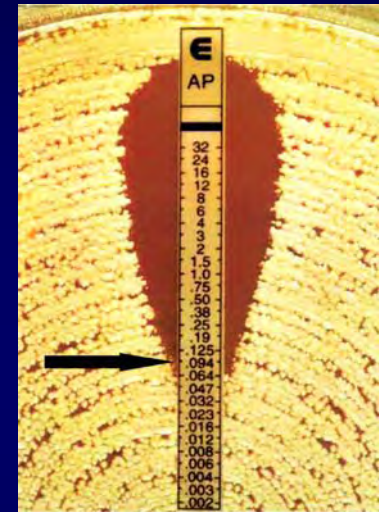


Nouveaux antifongiques:

- Nouveaux azolés: voriconazole, posaconazole
- Echinocandines: caspofungine et les autres

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

- Analyse critique 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 ?



Activité in vitro (levures)

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



sensible



Intermédiaire ou variable



résistant

Activité in vitro (Filamenteux)

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



sensible



Intermédiaire ou variable



résistant

Seuils critiques (breakpoints) pour *Candida*

Table 5. Antifungal susceptibility testing: interpretive breakpoints with use of Clinical and Laboratory Standards Institute methods.

Antifungal agent ^a	Interpretive breakpoints, $\mu\text{g/mL}$			Comment [reference]
	Susceptible	Susceptible dose dependent	Resistant	
Fluconazole	≤ 8	16–32	≥ 64	Follows 90-60 rule of clinical response ^b [59, 70]
Itraconazole	≤ 0.12	0.25–0.5	≥ 1	Follows 90-60 rule of clinical response ^b [59, 92]; MIC is $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ for 96% of <i>Candida</i> species [93]
Voriconazole	≤ 1	2	≥ 4	Follows 90-60 rule of clinical response ^b [59, 70]
Flucytosine	≤ 4	8–16 ^c	≥ 32	Follows 90-60 rule of clinical response ^b [59, 92]
Amphotericin B	≤ 1	...	> 1	Use Etest or antibiotic medium 3
Caspofungin	NA	NA	NA	MIC is $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ for 99% of <i>Candida</i> species [96, 98]
Micafungin	NA	NA	NA	MIC is $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ for 99% of <i>Candida</i> species [97, 99]

NOTE. The Clinical and Laboratory Standards Institute methods pertain to *Candida* species only. NA, data not available.

^a Only licensed agents are listed.

^b According to the 90-60 rule, infections caused by susceptible isolates respond to appropriate therapy ~90% of the time, whereas infections caused by resistant isolates (or infections treated with inappropriate antimicrobials) respond ~60% of the time.

^c MICs of 8–16 $\mu\text{g/mL}$ for flucytosine are considered to be intermediately susceptible, not susceptible dose dependent.

Alexander and Pfaller CID 2006

Prof J Reynes Jan 2007

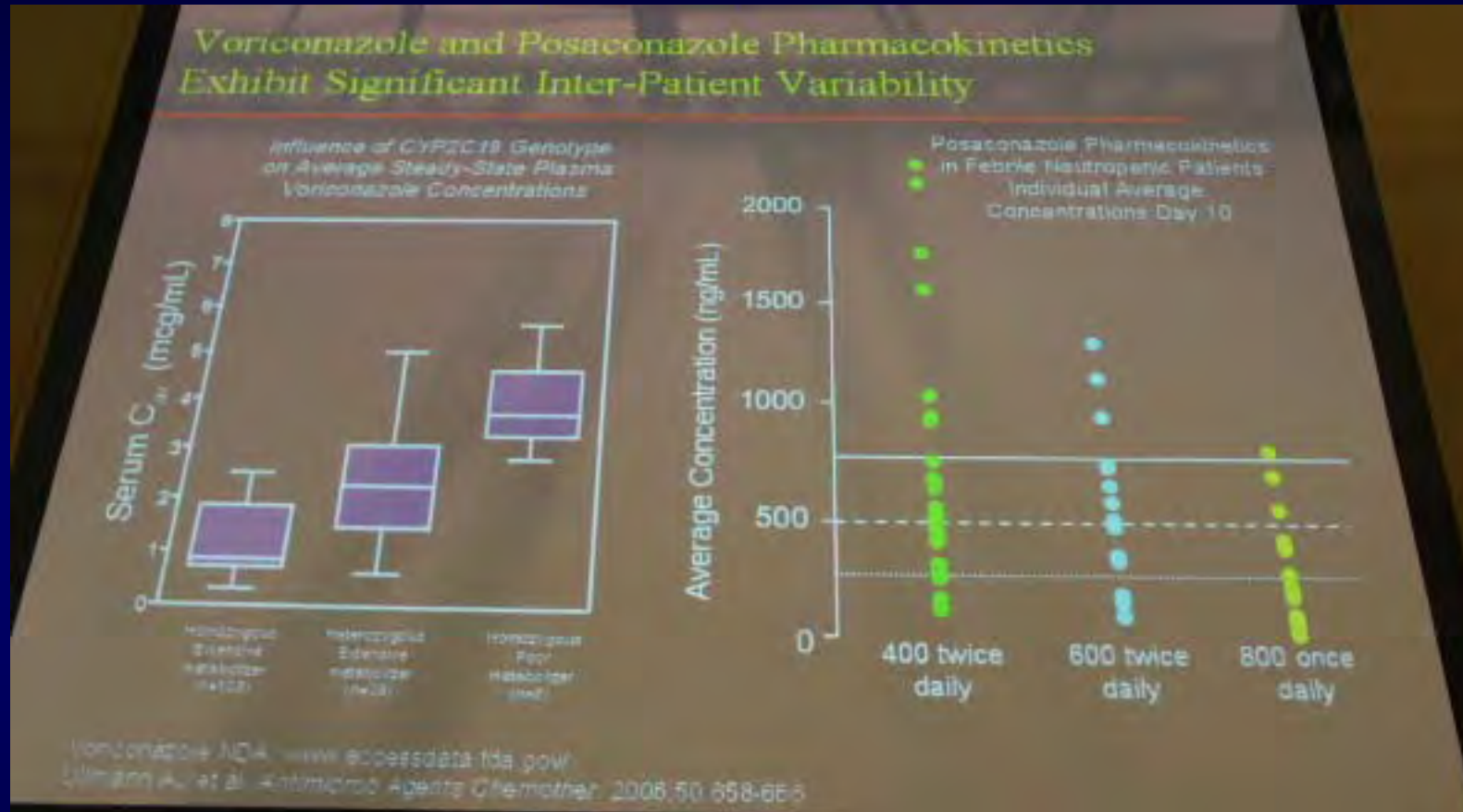
Voriconazole

Posaconazole

Table 4. Summary of azole-mediated cytochrome P450 drug-drug interactions.

Drug mechanism	Drug			
	Flu	Itr	Pos	Vor
Inhibitor				
2C19	+			+++
2C9	++	+		++
3A4	++	+++	+++	++
Substrate				
2C19				+++
2C9				+
3A4		+++		+

Variabilités inter- et intra-individuelles



Voriconazole : biodisponibilité 96% à jeun, diminution exposition de 24% avec aliments

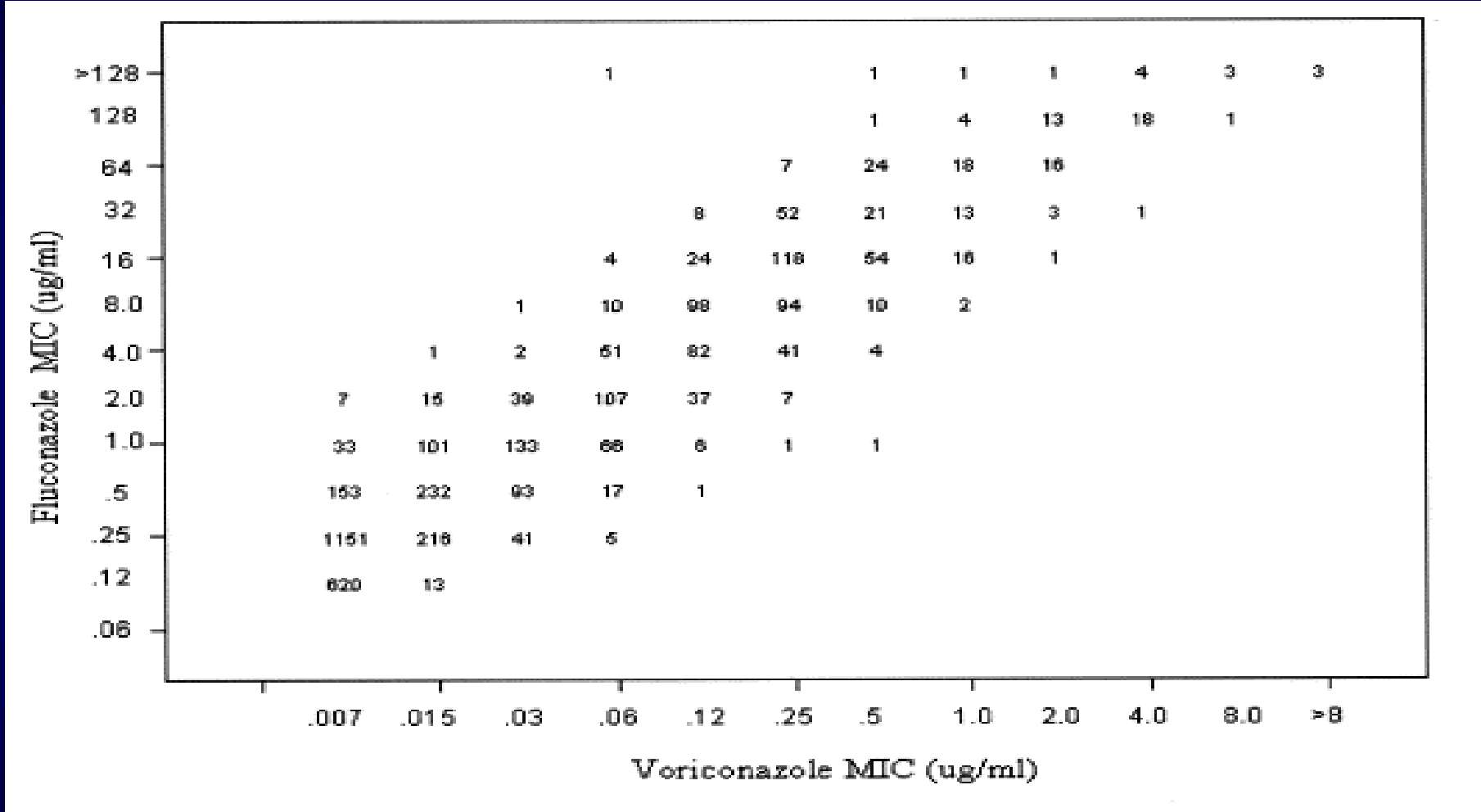
Posaconazole : absorption digestive augmentée avec aliments (ASC x4 avec repas riche en graisses/prise à jeun) et multiplicité des prises (QID, BID > OD)

Prof J Reynes Jan 2007

Voriconazole (UK-109,496, VFEND[®])

- Triazolé dérivé du fluconazole
- Spectre large comprenant
 - *Candida* spp (CMI90 0,5-1 pour *C. glabrata* et *C. krusei*)
 - *Cryptococcus neoformans*
 - *Aspergillus* spp (fongicidie)
 - Agents des hyalohyphomycoses (AmphoR)
Fusarium spp (S-R), *Scedosporium* spp
 - Champignons dimorphiques (sauf *Sporothrix*)
- Activité mauvaise sur agents des mucormycoses (Zygomycetes)

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 Jan 2007

Approche des seuils critiques (breakpoints) à partir des données de PK-PD : exemple du Voriconazole

- Si on considère :
 - PK chez l'homme du Voriconazole :
200 mg x 2 par jour \Rightarrow AUC de vorico libre de
8,4 $\mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$
 - la cible AUC 24 h libre / CMI = 20
- On peut prédire une efficacité sur *C. albicans*
pour des CMI $\leq 0,25 \mu\text{g}/\text{ml}$

Sensibilité de 2000 isolats de candidémies (études NIAID / MSG 33 et 34)

NCCLS M27-A2 microdilution, résultats à 48h

	Fluconazole CMI 50%	Fluconazole CMI 90%	Voriconazole CMI 50%	Voriconazole CMI 90%
<i>C. albicans</i> (n=733)	0,25	2	0,03	0,06
<i>C. glabrata</i> (n=458)	8	32	0,25	1
<i>C. krusei</i> (n=50)	32	> 64	0,5	1

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*

Echinocandines

Prof J Reynes Jan 2007

Echinocandines

- Lipopeptides qui inhibent la β 1-3 glucane synthase située dans la membrane cellulaire, aboutissant à une déplétion en β 1-3-D glucane de la paroi fongique
- Actifs in vitro sur
 - *Candida* spp. (fongicidie sauf *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii*)
 - *Aspergillus* spp.
- Inactifs sur champignons n'ayant pas l'enzyme cible :
 - *Cryptococcus neoformans*
 - *Fusarium*, Zygomycetes, Trichosporon

Echinocandines

Molécule	Firme	Statut	Libellé
Caspofungine (MK991)	MSD	(Cancidas®)	<ul style="list-style-type: none"> - Candidoses invasives de l'adulte - Aspergillose invasive de l'adulte en échec ou intolérance Ampho/itra - TT empirique de l'adulte neutropénique fébrile
Micafungine (FK463)	Fujisawa, Astellas	Japon et USA (Mycamine®)	<p>USA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Candidoses oesophagiennes - Prophylaxie des candidoses chez HSCT
Anidulafungine (LY303366, VER002)	Vicuron, Pfizer	USA(Eraxis®)	<p>USA:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Candidémies, péritonites à Candida, réserve pour neutropénie -Candidoses oesophagiennes

Echinocandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine) pharmacocinétique

- Biodisponibilité faible → administration intraveineuse
- Forte liaison protéique (A : 84 % C : 96 % M : 99,8 %)
- Cinétique linéaire
- Dégradation principale dans le foie par hydrolyse et N-acétylation
- Mauvais substrats du cytochrome P450
- Demi-vie plasmatique longue : 10 à 18 heures
- Faibles concentrations dans urines et dans LCR

Denning, Lancet 2003;362:1142-51

Prof J Reynes Jan 2007

ECHINOCANDINES: activité in vitro vis à vis Candida

- Souches Candidémies USA, NCCLS M27A, CMI 100% réduction

CMI90 Espèces (n isolats)	Caspo- fungin	Mica- fungin	Anidula- fungin
<i>C. albicans</i> (733)	1	0,03	0,06
<i>C. dubliniensis</i> (18)	0,5	0,06	0,13
<i>C. tropicalis</i> (307)	1	0,06	0,13
<i>C. glabrata</i> (458)	1	0,13	0,13
<i>C. krusei</i> (50)	2	0,25	0,25
<i>C. lusitaniae</i> (20)	2	0,25	0,25
<i>C. parapsilosis</i> (391)	2	4	2

Fongicidie, absence de résistance croisée avec Fluco et Ampho B

- Pb sensibilité *C. guilliermondii* CMI/CMF

Prof J Reynes Jan 2007

ICAAC 2002

CASPOFUNGINE : activité *in vitro* sur *Candida*

- Concentrations minimales fongicides basses et proches des CMI (à l'exception de *C. guilliermondii*)

Vazquez et al. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1612-1614

Barchiesi et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:302-304

- Activité maintenue sur biofilms

Kuhn et al. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1773-1780

Bachmann et al. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3591-3596

Ramage et al. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3634-3636

- Activité sur souches résistantes aux azolés

Vazquez et al. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1612-1614

Bachmann et al. J Clin Microbiol 2002;40:2228-2230

- Induction de résistance : pas de modification significative de la CMI ni de la CMF après 40 passages successifs de *Candida* exposé à des concentrations subinhibitrices de caspofungine

Bartizal et al. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2326-2332

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 Jan 2007

ECHINOCANDINES: activité vis à vis *Aspergillus*

Espèces (n isolats)	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>A. fumigatus</i> (12)		
Anidulafungine	0,03	0,06
Caspofungine	0,06	0,12
Itraconazole	1	1
Amphotericine B	2	2
<i>A. flavus</i> (10)		
Anidulafungine	0,015	0,03
Caspofungine	0,06	0,12
Itraconazole	0,5	1
Amphotericine B	2	2

Prof J Reynes Jan 2007

Traitements antifongiques : stratégies d'intervention

- **Traitement curatif** (intérêt diagnostic précoce)
- **Traitement préemptif** (ex : infiltrat pulmonaire)
- **Traitement empirique**
 - patients neutropéniques, fébriles
 - risque d'un diagnostic tardif
 - risque d'une émergence sur le terrain défini
- **Prophylaxie**, justifiée si :
 - Pathologie fréquente et/ou grave
 - Prévention efficace, peu coûteuse et peu inductrice de résistances

Candidose buccale



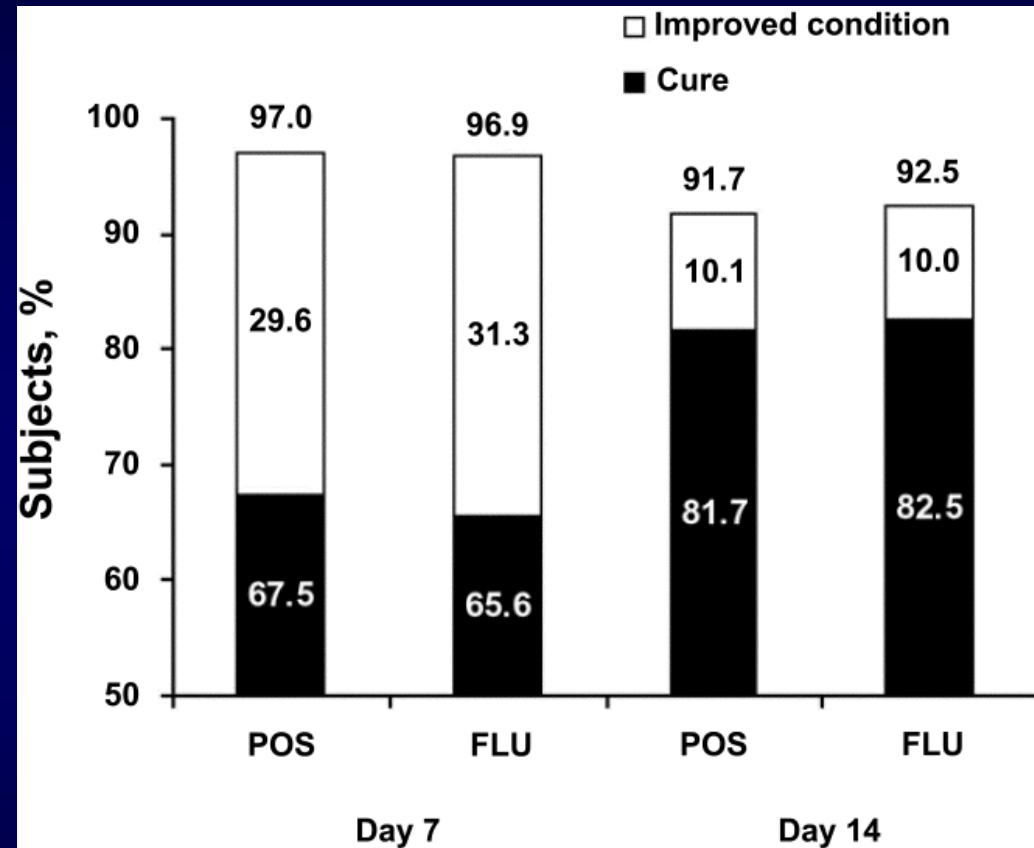
Prof J Reynes Jan 2007

Posaconazole versus Fluconazole for the Treatment of Oropharyngeal Candidiasis in Subjects with HIV/AIDS

Réponse clinique (guérison ou amélioration) dans la population MITT (n=329)

- Fluconazole suspension orale 200 mg 1er jour puis 100 mg/j pendant 13 jours

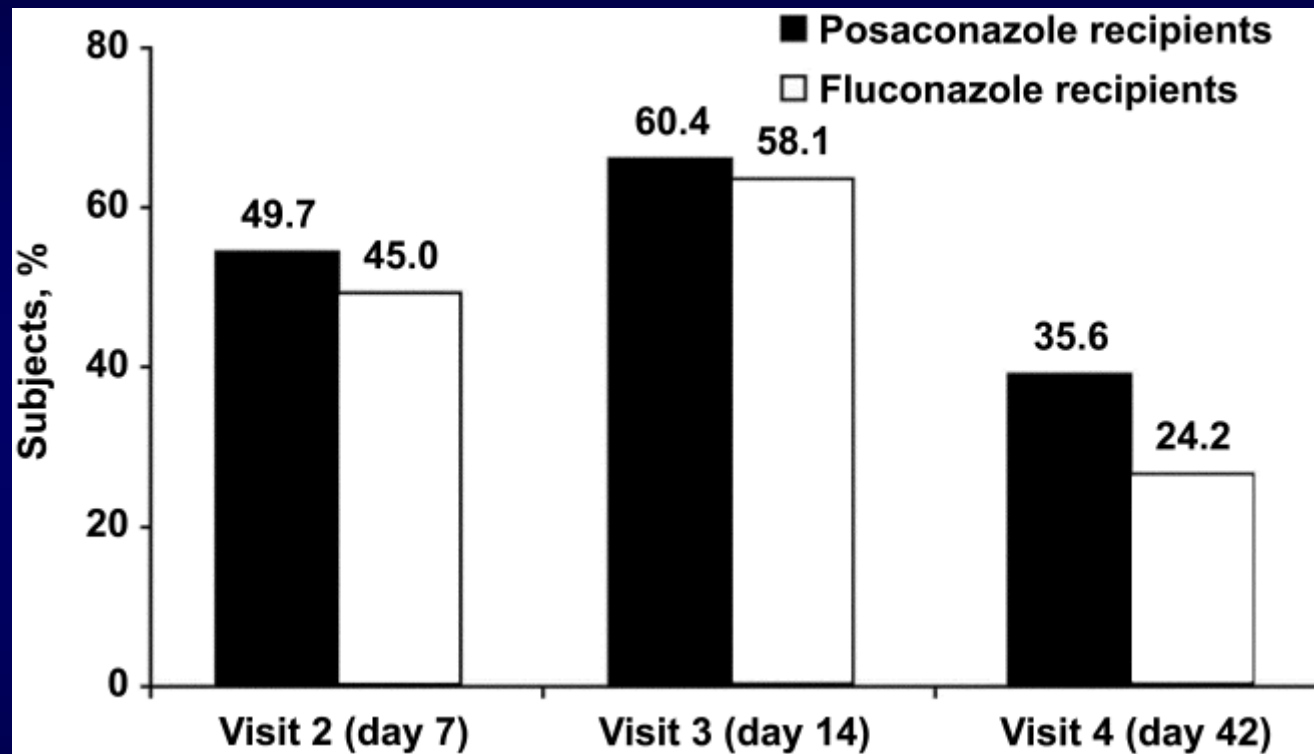
- Posaconazole 200 mg 1er jour puis 100 mg/j pendant 13 jours



Taux de rechute 4 semaines après l'arrêt de traitement : 31,5 % vs 38,2 % (p=0,24)

Posaconazole versus Fluconazole for the Treatment of Oropharyngeal Candidiasis in Subjects with HIV/AIDS

Taux d'éradication mycologique dans la population MITT



Open-label Trial of Posaconazole for azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV/AIDS Subjects

Baseline isolate species	Fluconazole Resistant (CMI fluco \geq 64 mg/l)		Itraconazole Resistant (CMI itra \geq 1 mg/l)		Fluconazole and Itraconazole Resistance	
	n	Number (%) of Responders	n	Number (%) of Responders	n	Number (%) of Responders
Any <i>Candida</i> species	92	67 (73)	66	49 (74)	57	42 (74)
<i>C. albicans</i>	71	51 (72)	44	31 (70)	37	25 (68)
<i>C. glabrata</i>	18	12 (67)	25	19 (76)	17	12 (71)

Prof J Reynes Jan 2007

Skiest DJ et al. ICAAC 2004

Candidoses invasives

Prof J Reynes Jan 2007

Traitement des Candidémies

- Espèces responsables :
 - *C. albicans* 50-70 %
 - *C. glabrata* 15-20 %
 - *C. parapsilosis* ≈ 10 %
 - *C. tropicalis* ≈ 10 %
 - *C. krusei* 2-10 %
 - *Autres* < 5 %

Protocole Caspofungine 014 (candidoses invasives)

Réponse globale (résolution clinique et éradication microbiologique) à la fin du traitement IV

	Caspofungine 50 mg/j	Ampho B 0,6 – 1 mg/kg	Différence (IC 95)
MITT N = 224	90 / 109 (73,4 %)	71 / 115 (61,7 %)	12,7 %* (-0,7, 26)
Patients évaluables N = 185	71 / 88 (80,7 %)	63 / 97 (64,9 %)	15,4 %** (1,1 , 29,7 %)

* p = 0,0861

** p = 0,0346

Mora-Duarte et al. N Engl J Med 2002

Prof J Reynes Jan 2007

Protocole 014: Causes d'échec ou de rechute

	Caspofungine 50 mg		Amphotericine B 0,6 - 1 mg/kg	
	n	(%)	n	(%)
Echec (fin du TT)	29	(26,6)	44	(38,2)
Persistence cultures positives	9	(8,3)	10	(8,7)
Persistence signes et symptomes	6	(5,5)	5	(4,3)
Nouvelles lésions à distance	4	(3,7)	5	(4,3)
Toxicité requérant TT additionnel *	3	(2,7)	19	(16,5)
Sortie ≤ 4 jours/Indéterminé	7	(6,4)	5	(4,3)
Rechute (6-8 sem. post-TT)	7	(6,4)	8	(7,0)
Récurrence candidémie	3	(2,7)	2	(1,7)
Infection à <i>Candida</i> hors sang	2	(1,8)	0	-
TT systemique antifongique	1	(0,9)	6	(5,2)
Abcès sans culture ni TT	1	(0,9)	0	-

Prof J Reynes Jan 2007

* p = 0.0277

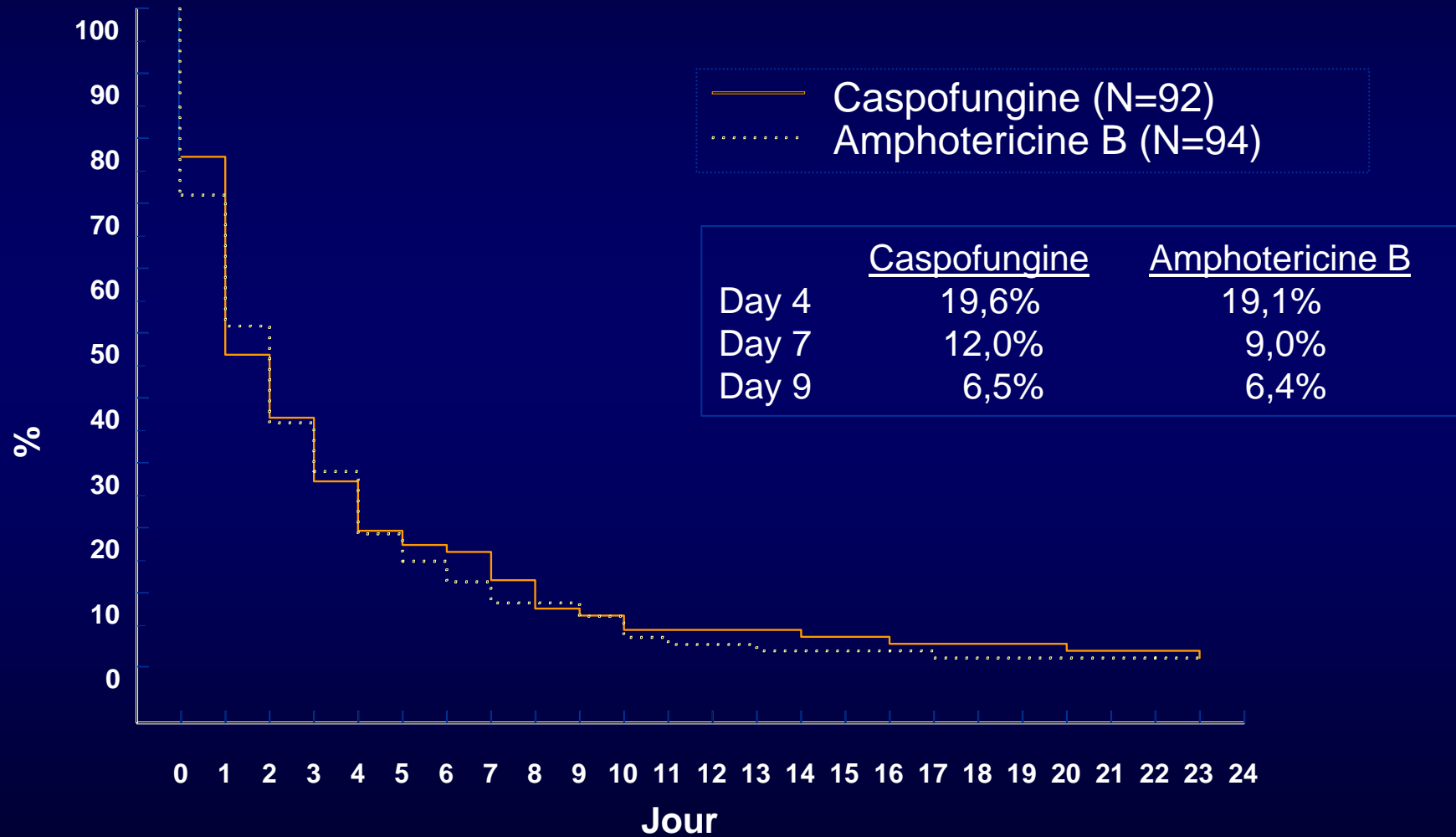
Protocole 014: Mortalité

	Caspofungine 50 mg		Amphotericine B 0,6 - 1 mg/kg		p
	n	(%)	n	(%)	
Mortalité "brute"	39	(34,2)	38	(30,4)	0,528
Mortalité attribuable *	5	(4,4)	9	(7,2)	0,566

* Définie si présence d'au moins un critère :

- (a) Culture *Candida* positive dans les 48 heures avant la mort
- (b) Preuve histopathologique ou microbiologique de candidose à l'autopsie
- (c) Candidose identifiée comme cause de la mort par l'investigateur

Délai pour première hémoculture négative



Protocole 014 : réponse selon sensibilité

210 patients avec isolats viables

Sensibilité NCCLS, RPMI, 48 h, inhibition 100% croissance visible

	Nb d'isolats	CMI ₉₀ Caspo	Moy Géom CMI Caspo
<i>C. albicans</i>	104	1	0,72
<i>C. parapsilosis</i>	43	> 8	3,75
<i>C. tropicalis</i>	37	2	1,21
<i>C. glabrata</i>	28	2	1,28
<i>C. krusei</i>	6	2	2

Succès microbiologique non corrélé à la CMI

14 isolats avec CMI Caspofungine ≥ 4 mg/ml (dont 8 *C. parapsilosis*, 3 *C. guilliermondii*) tous éradiqués par Caspofungine

Prof J Reynes Jan 2007

Bartizal et al. ICAAC 2002 M-1240

Voriconazole vs AmphoB puis Fluco dans candidémies du non-neutropénique

- **Voriconazole** (J1: 6 mg/kg IV x 2 puis 3 mg/kg IV bid puis possibilité après J3 de passer à 200 mg PO bid)

Versus **Amphotéricine B** (0,7 – 1 mg/kg/j pdt 3-7j, médiane 4) suivi par **Fluconazole** 400 mg/j IV ou PO

Durée prévue de TT: au moins 2 semaines après dernière hémoculture + (max 8 semaines)

- **422 patients inclus, 370 analysés en MITT**
 - Chirurgie abdominale 38%, Non chirurgicaux 49 %, Ventilés 38 %
 - Retrait cathéters dans les 3 jours 281/324 (86,6 %)
 - Score Apache moyen 13,8 vs 14,7
 - Candidémies isolées (sans autre site) 96 %
- Durée médiane de traitement: 15 jours dans les 2 groupes

Prof J Reynes Jan 2007

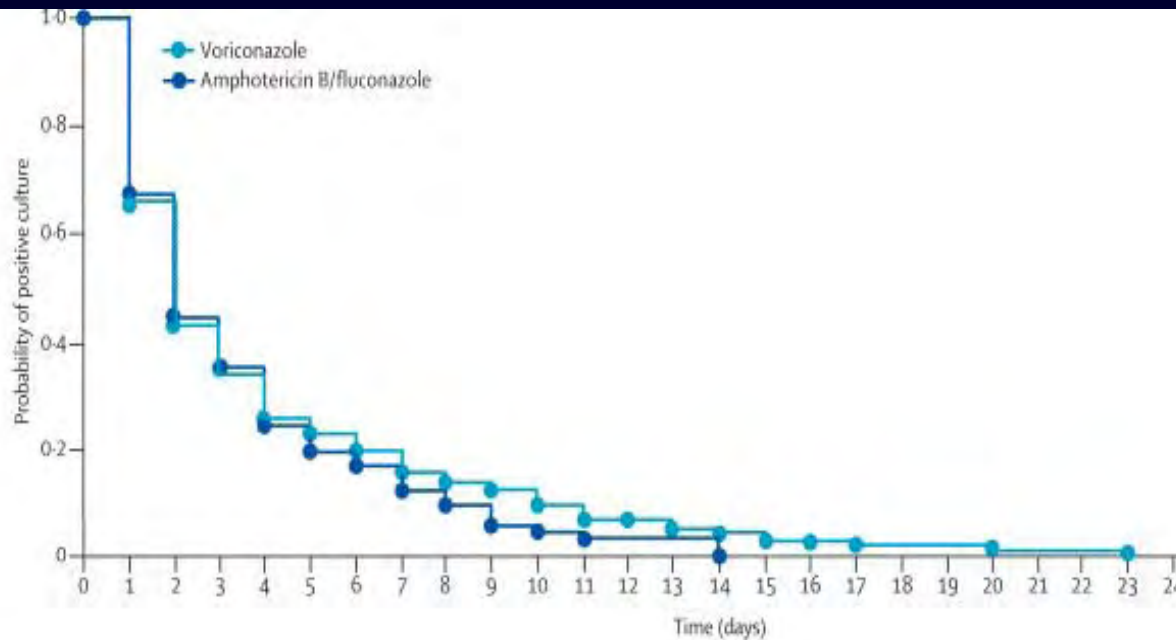
Kullberg et al. ECCMID Prague May 2004; Lancet October 22, 2005

Voriconazole vs AmphoB puis Fluco dans candidémies du non-neutropénique

	Voriconazole (n=248)	Amphotericin B/ fluconazole (n=122)	p
Primary success rate*	101 (41%)	50 (41%)	0.96
Success by pathogen			
<i>C albicans</i>	46/107 (43%)	30/63 (48%)	
<i>C glabrata</i>	12/36 (33%)	7/21 (33%)	
<i>C parapsilosis</i>	24/45 (53%)	10/19 (53%)	
<i>C tropicalis</i>	17/53 (32%)	1/16 (6%)	0.032
<i>C krusei</i>	1/4 (25%)	0/1	
Secondary success rate†	162 (65%)	87 (71%)	0.25
Success rate at end of treatment‡	173 (70%)	90 (74%)	0.42
Success rate 2 weeks after end of treatment‡	130 (52%)	64 (53%)	0.99
Success rate 6 weeks after end of treatment‡	110 (44%)	56 (46%)	0.78
All-cause 14-week mortality	88 (36%)	51 (42%)	0.23

« Primary success rate* »: 12 semaines après la fin du traitement, pourcentage de patients qui sont vivants et en succès (guérison clinique et mycologique)

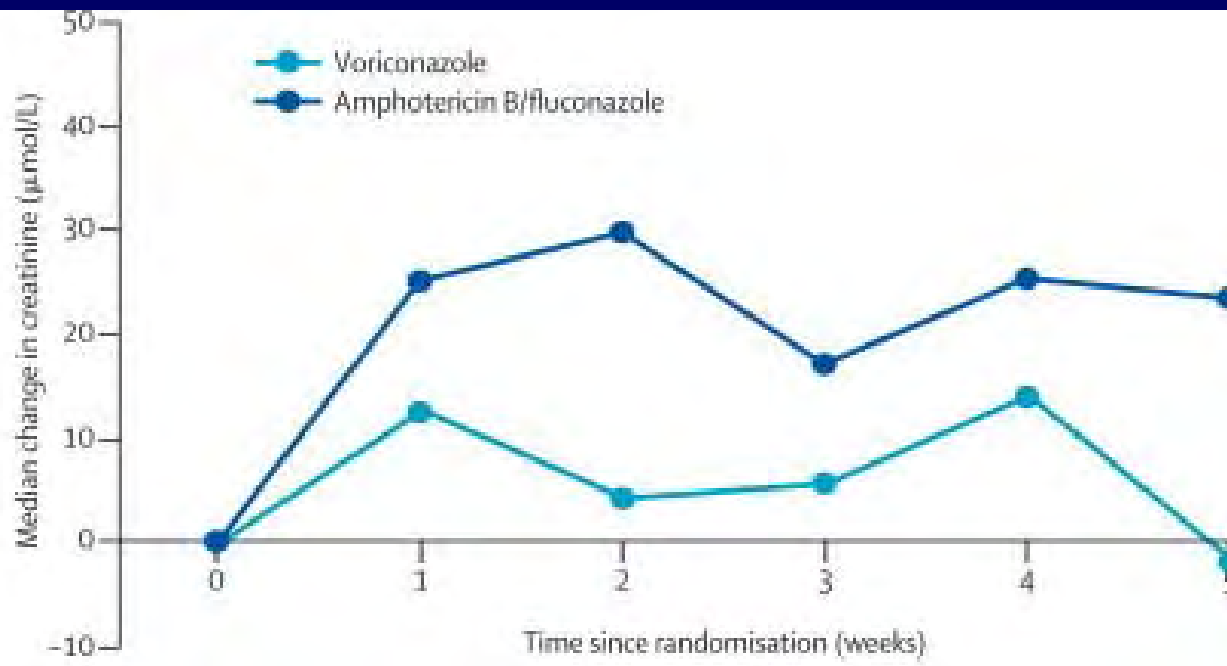
« Secondary success rate »: patients en succès à la dernière visite d'évaluation disponible (fin de tt ou 2, 6, 12 semaines après la fin de traitement).



Temps médian pour hémoculture négative : 2 jours

Raisons d'arrêt de TT

	Vorico	AmphoB/Fluco
Décès	21%	27%
Réponse clinique insuffisante	3 %	2 %
EI (clin/biol) liés au TT	6/3 %	5/2 % (+ 10 % passage fluco)



Créatininémie > 2 Baseline: 12 % (vorico) vs 17 % (A/F)

Quelle stratégie thérapeutique pour les candidoses systémiques ?

Stratégie thérapeutique en 2 temps en fonction du genre et de l'espèce

1^{ère} Etape

APRES isolement d'une levure et
AVANT identification de l'espèce

2^{ème} Etape

APRES identification de l'espèce de *Candida* sp.

Actuellement pas d'arguments suffisants en faveur d'une association d'antifongiques sauf... dans certaines localisations

Prof J Reynes Jan 2007

Conférence Consensus 13 mai 2004

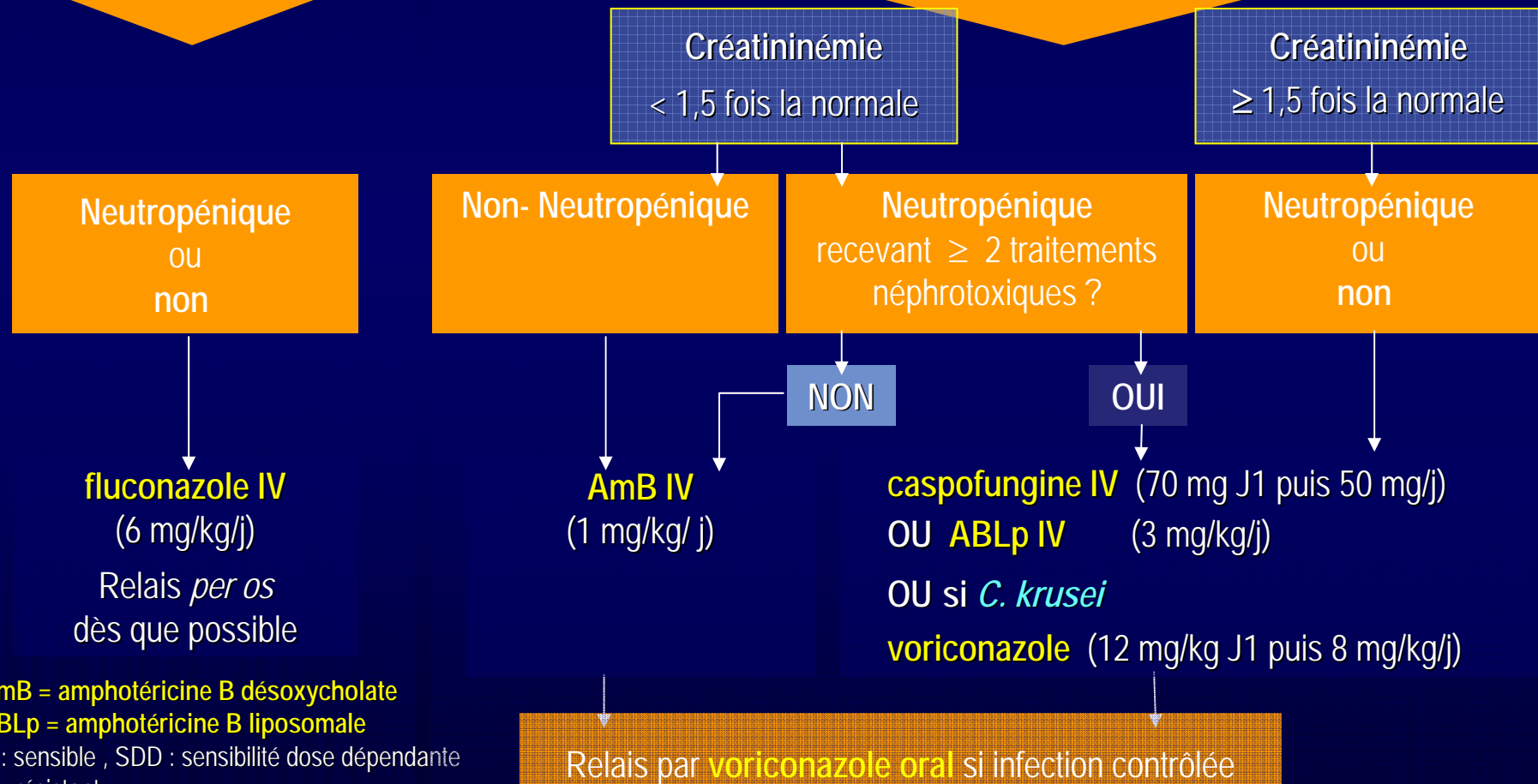
Quelle stratégie thérapeutique pour les candidoses systémiques ?

2^{ème} Etape

APRES isolement d'une levure et **APRES** identification de l'espèce de *Candida* sp.

~~Candida fluconazole - S~~

~~Candida fluconazole - R ou - SDD~~



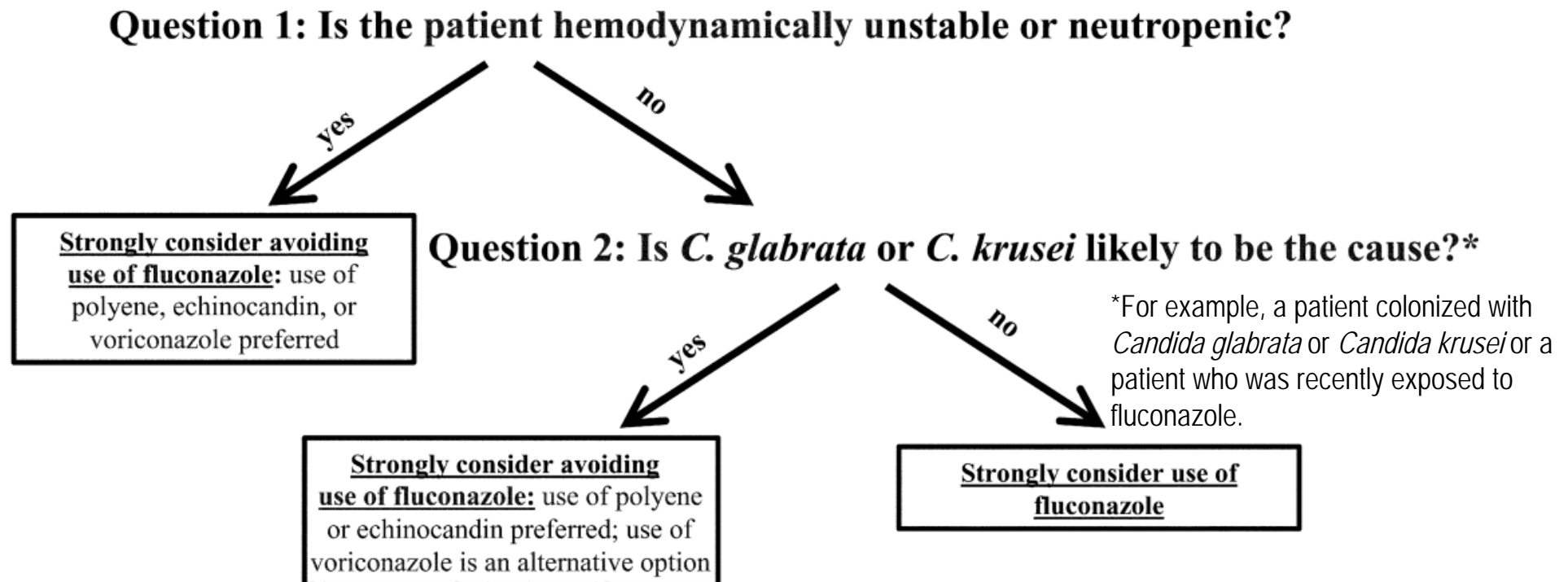
AmB = amphotéricine B désoxycholate
ABLp = amphotéricine B liposomale
S : sensible , SDD : sensibilité dose dépendante
R : résistant

Conférence Consensus 13 mai 2004

Current Treatment Strategies for Disseminated Candidiasis

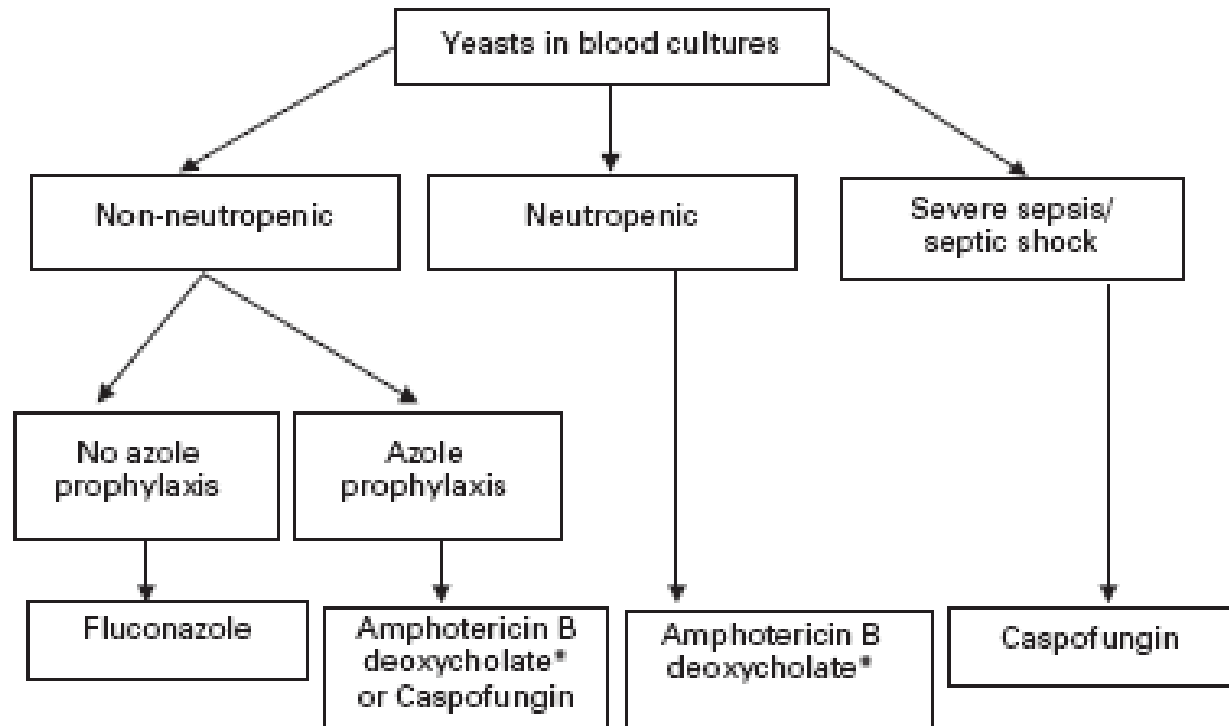
Spellberg BJ et al. CID 2006 (15 January)

Algorithm for the selection of empirical antifungal therapy for known or suspected cases of disseminated candidiasis.



Traitement antifongique empirique après détection de *Candida* dans hémocultures et avant identification de l'espèce

Option
« Suisse »



Treatment options of invasive fungal infections in adults

Swiss Med Wkly 2006;136: 447-463

Aspergillose invasive

Prof J Reynes Jan 2007

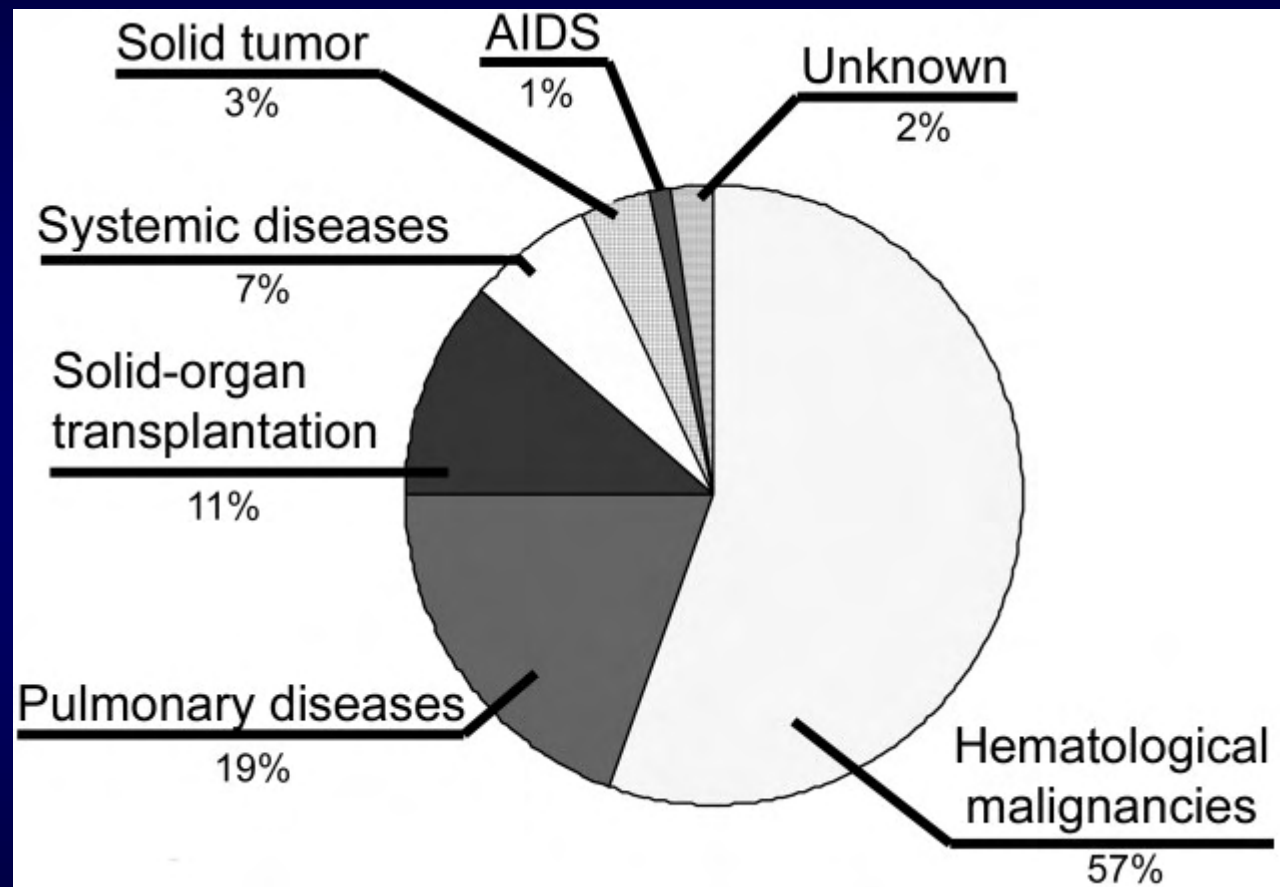
Epidémiologie de l'aspergillose invasive

Etude unicentrique
(Rennes, 1998-2003)

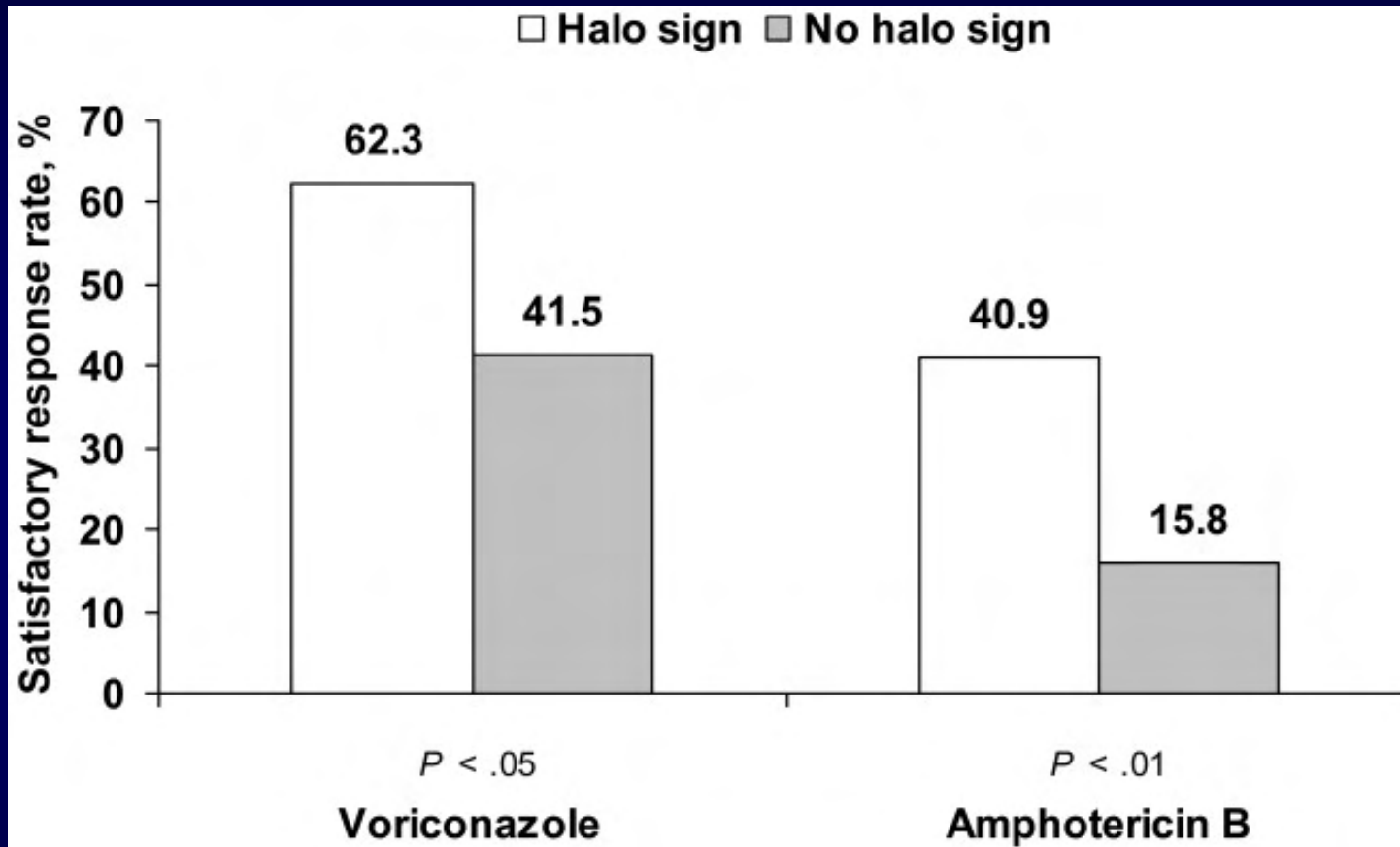
88 cas

41 % non
neutropéniques

Mortalité : 71,5%



ASPERGILLOSE INVASIVE : Voriconazole versus Fungizone

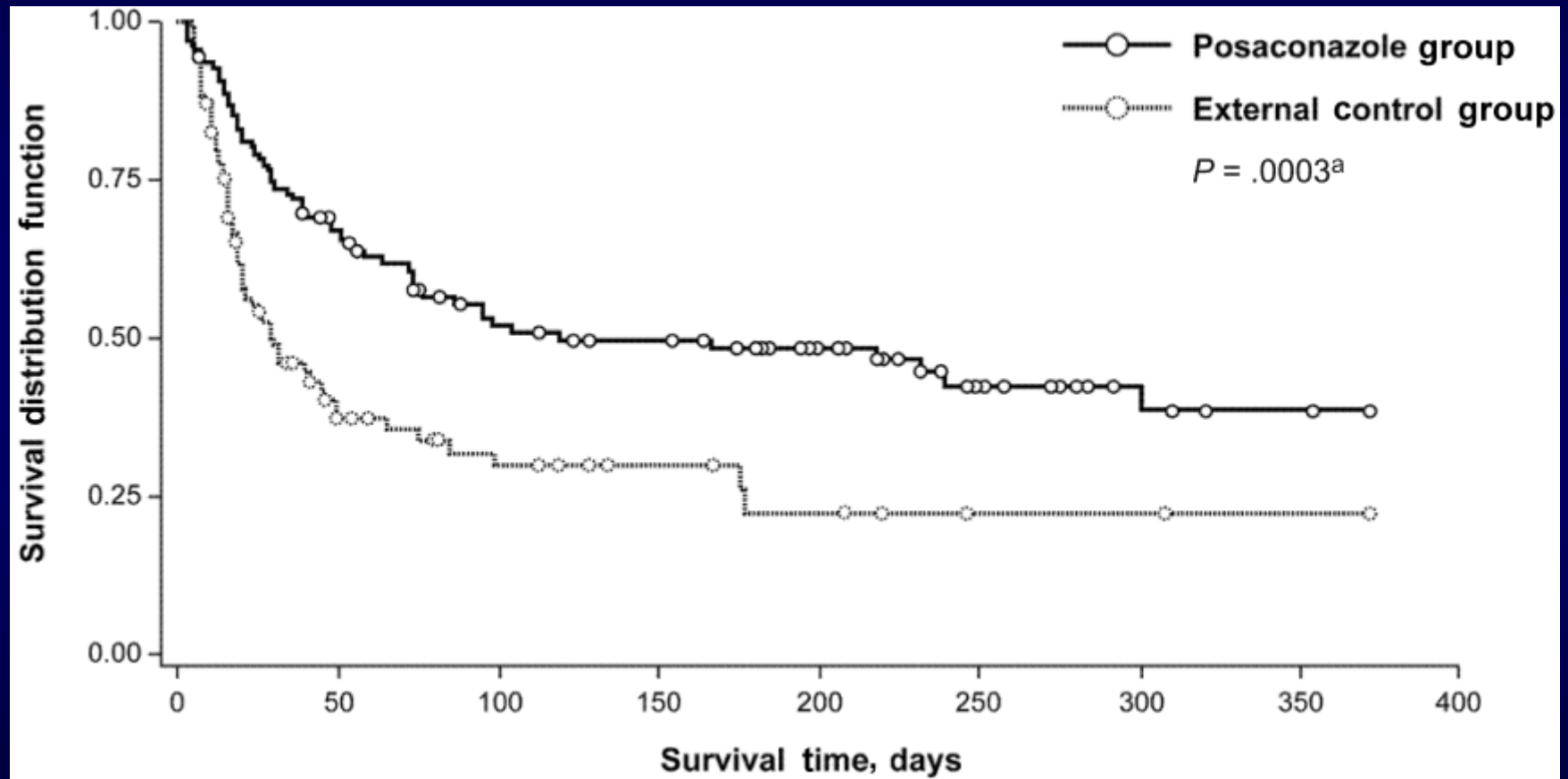


Herbrecht et al. , ICAAC 2001, NEJM August 8, 2002

Greene et al CID 2007

Prof J Reynes Jan 2007

Aspergillose invasive: Posaconazole pour réfractaires ou intolérants



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

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)

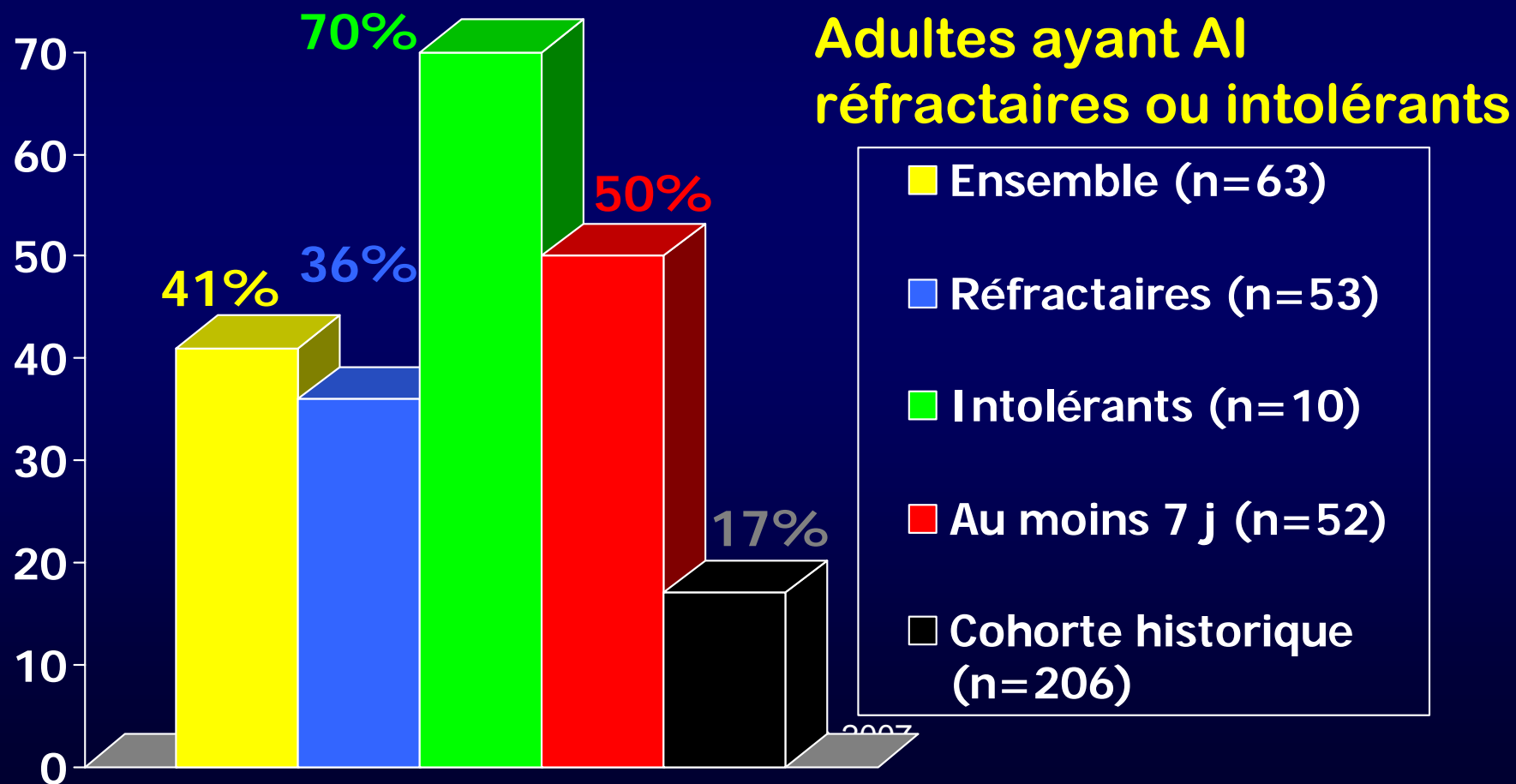
NOTE. C_{avg}, average plasma concentration; C_{max}, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation.

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

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

Caspofungine en sauvetage dans l'Aspergillose invasive (protocole 019)

Taux de réponse (amélioration ou guérison)



Quelle stratégie thérapeutique pour les aspergilloses invasives ?

Traitement de 1^{ère} ligne des aspergilloses invasives documentées (A1)

voriconazole IV 6 mg /kg/12 h J1 puis 4 mg/kg/12 h

- mais*
- ▶ une seule étude randomisée de non-infériorité (voriconazole *versus* AmB)
 - ▶ voriconazole non comparé aux différentes formes lipidiques d'amphotéricine B
 - ▶ impact de l'utilisation prolongée des triazolés à large spectre sur écologie fongique (émergence de zygomycetes et de *C. glabrata* sous voriconazole) ?

Non recommandé dans certaines situations cliniques

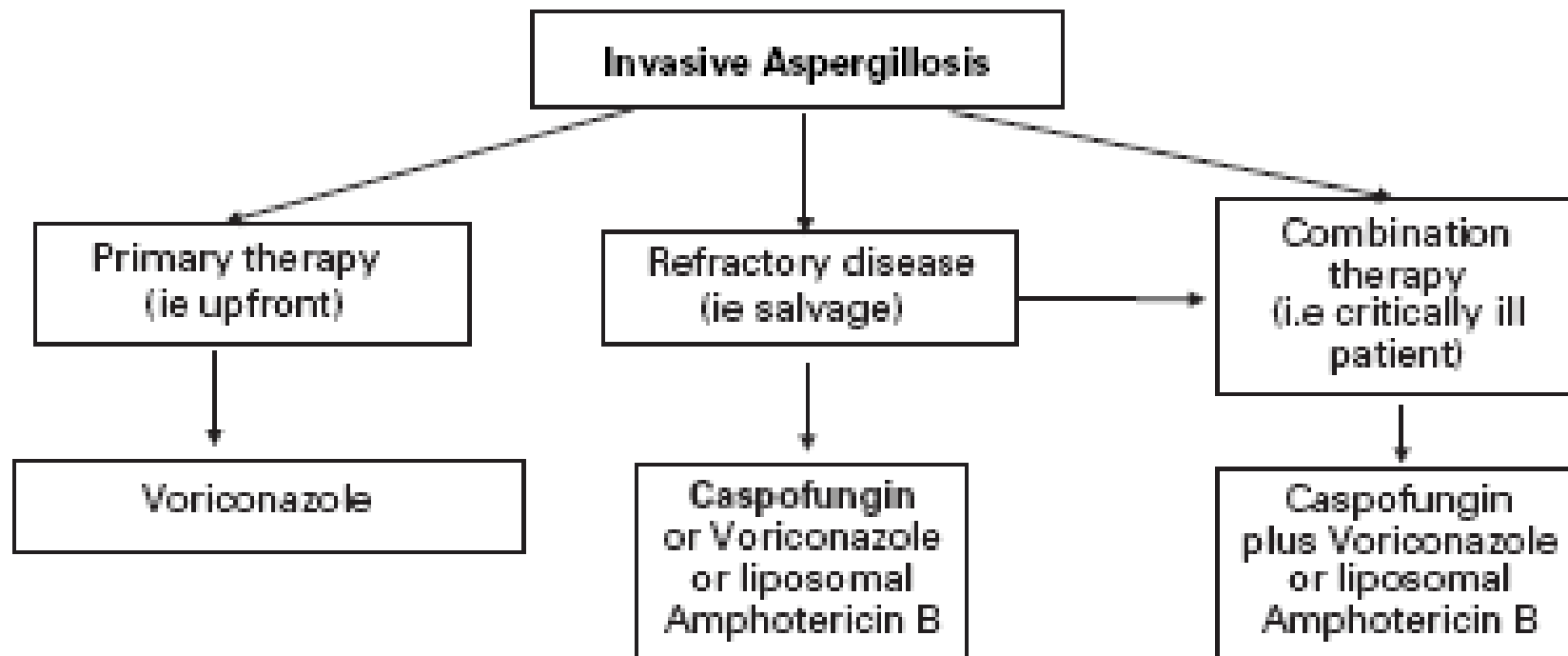
- ▶ insuffisance rénale (voie IV)
- ▶ insuffisance hépatique sévère
- ▶ en association avec le sirolimus

Molécules de choix en 2^{ème} intention en cas d'insuffisance rénale ou d'aspergillose invasive réfractaire

ABLp 3 à 5 mg/kg/j OU **caspofungine** 70 mg J1 puis 50 mg

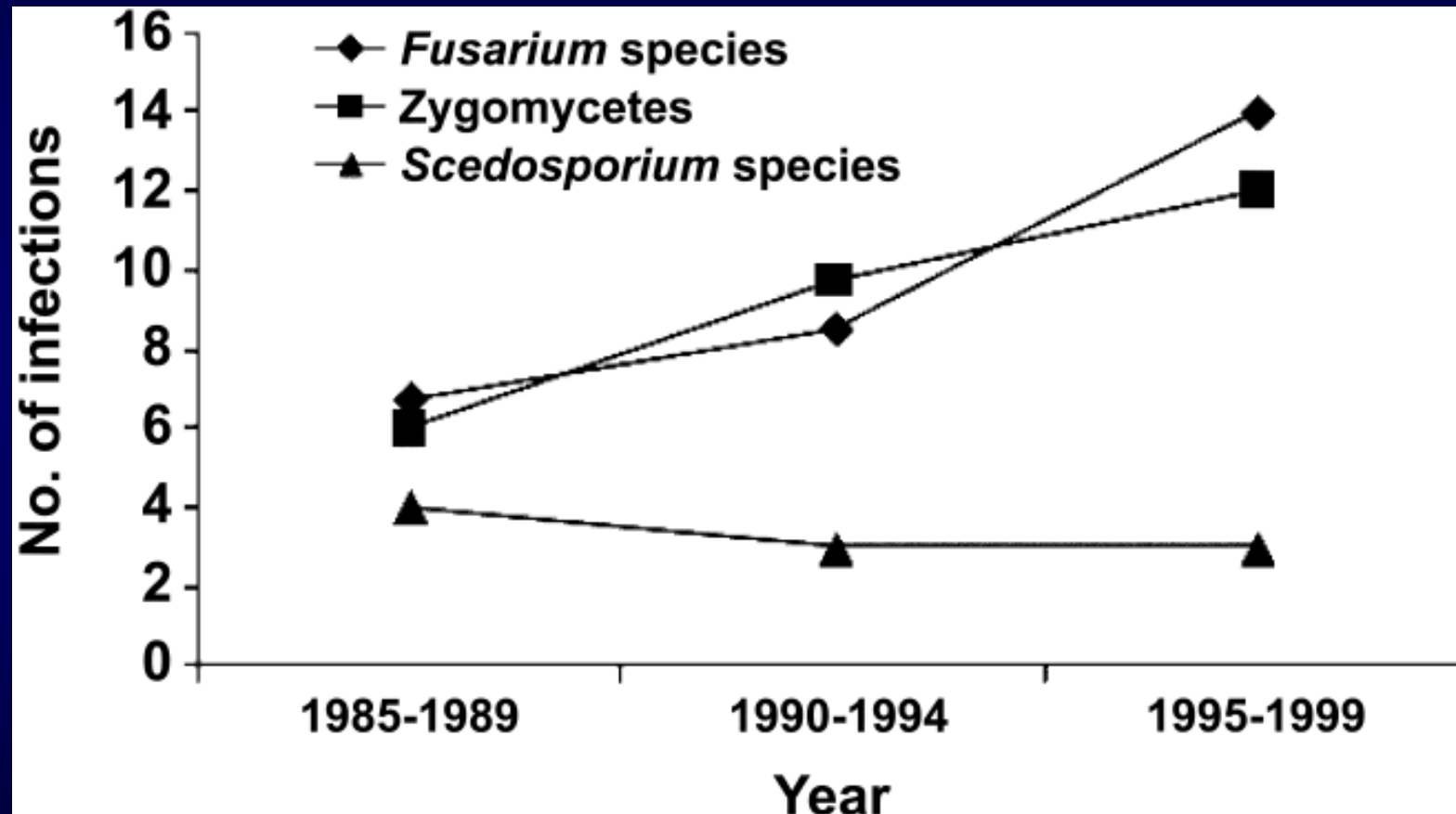
Treatment options of invasive fungal infections in adults

Swiss Med Wkly 2006;136: 447-463

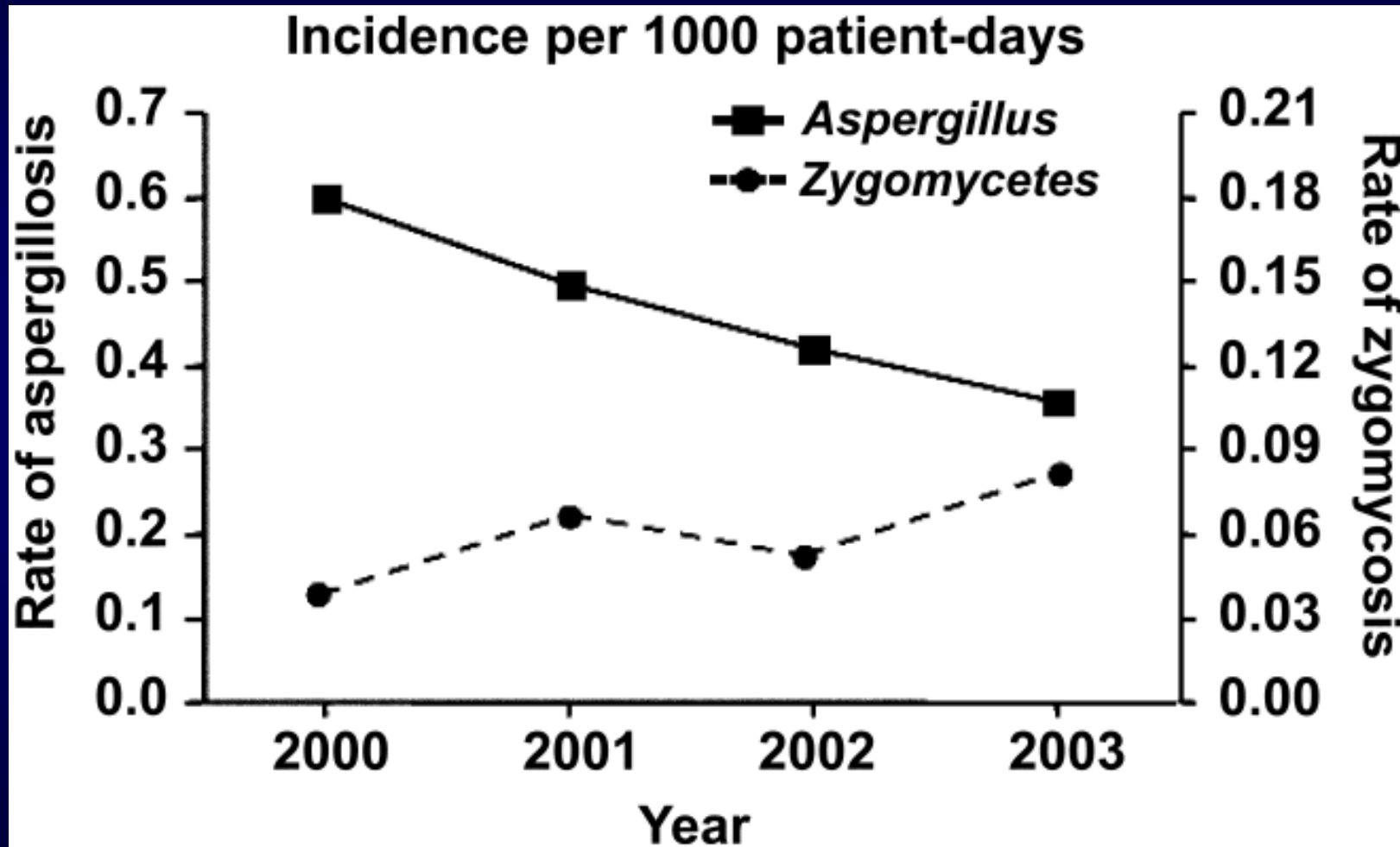


Changing frequency of non-*Aspergillus* moulds in blood and marrow transplantation recipients at Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle, WA), 1985–1999.

Used with permission from Marr et al



Changing spectrum of *Aspergillus* and Zygomycetes at M. D. Anderson Cancer Center (Houston, TX). Used with permission from Kontoyiannis et al.



Prof J Reynes Jan 2007

Pfaller et al CID 2006;43:S3-14

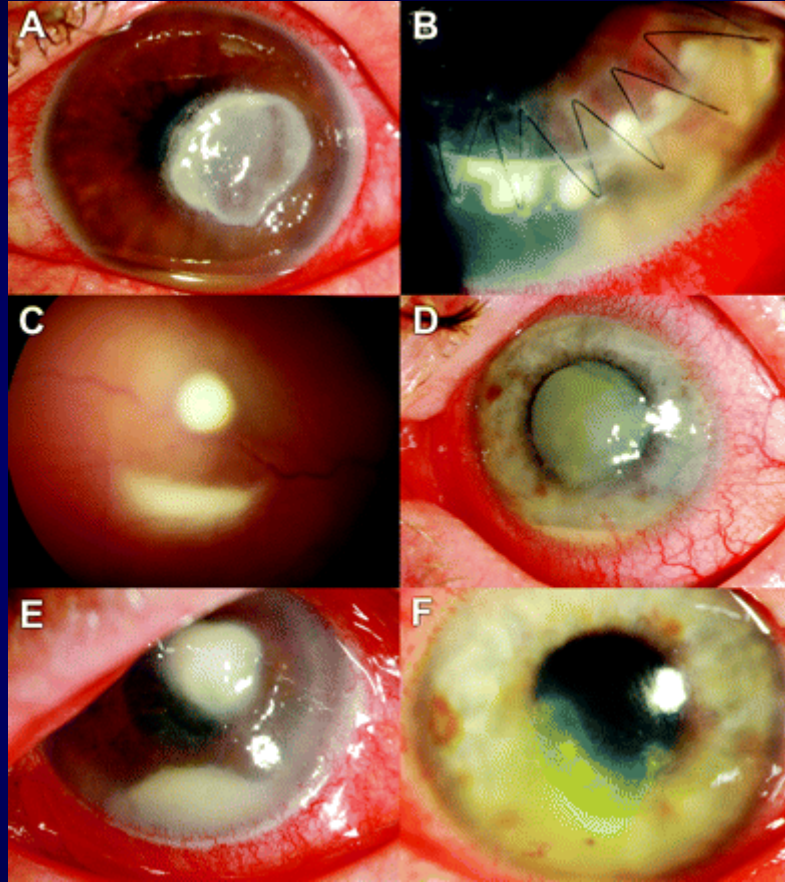
Champignons particuliers (circonstances et terrain de survenue, résistance)

	Approche thérapeutique
<p>Hyalohyphomycoses (filamenteux hyalins, pas ou peu sensibles à AmphoB)</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Fusarium spp.</i> (neutropénie, sang-peau)- <i>Scedosporium apiospermum</i> (inoculation cutanée -> mycétome, ostéo-arthrite ou inoculation pulmonaire chez ID corticoïdes/neutropénie -> pneumopathie pseudo-aspergillose, abcès cerveau)	<p>G-CSF, Chirurgie, ABLC</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Fusarium spp</i> (46 % de réponse) <p>Voriconazole</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Fusarium spp</i> (41% de réponse)- <i>Scedosporium apiospermum</i> (57% de réponse) <p>Posaconazole</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Fusarium spp</i> (48% de réponse)

Champignons particuliers (circonstances et terrain de survenue, résistance)

	Approche thérapeutique
<p>Mucormycoses ou plus largement Zygomycoses (ordre des mucorales dans classe des zygomycetes: <i>Mucor</i>, <i>Rhizopus</i>, <i>Absidia</i>, <i>Cunninghamella</i>; diabète, greffes/neutropénie; localisations rhino-cérébrales, pulmonaires ...)</p>	<p>Urgence : Chirurgie, AmphoB forte poso Posaconazole (CMI: Sun AAC 2002; Séries en sauvetage à 800mg/j avec succès (réponse partielle ou complète) dans 79 % des 24 cas de Greenberg (AAC Jan 2006) 60 % des 91 cas de Van Burik (CID Apr 2006)</p>

Kératites fongiques



Clinical presentation at the time when Voriconazole treatment was initiated.

- (A) Case 1, *A. fumigatus* keratitis after a corneal foreign body injury.
(B) Case 2, *C. albicans*-infected corneal graft.
(C) Case 3, culture-negative, posttraumatic endophthalmitis.
(D) Case 4, *C. albicans*-infected neurotrophic lesion.
(E) Case 5, keratitis with corneal smears positive for fungi after corneal foreign body injury.
(F) Case 6, *C. albicans*-infected chronic bullous keratopathy.

Fièvre persistante du neutropénique

Traitement antifongique empirique

3 grands essais comparatifs

- **Ambisome versus Fungizone (Walsh et al. NEJM 1999)**
- **Voriconazole versus Ambisome (Walsh et al. NEJM 2002)**
- **Caspofungine versus Ambisome (Walsh et al. NEJM 2004)**

FIEVRE du NEUTROPENIQUE: Voriconazole versus Ambisome

	Vorico	Ambisome [®]	P (IC ₉₅)
Nombre de patients	415	422	
Succès (index composite)	26 %	30,6 %	NS (- 10,6 à + 1,6 %)
Survie 7j après la fin de TT	92 %	94,1 %	NS (- 5,5 à + 1,4 %)
Résolution fièvre	32,5 %	36,5 %	NS (- 10,4 à + 2,5 %)
Réponse inf. fongiques initiales	6/13	4/6	NS
Développement inf. fongiques	8 (1,9%) [4 asperg, 2 candid]	21 (5%) [13 asperg, 6 candid]	p = 0,02 (- 0,6 à - 5,5 %)
groupe haut risque	2/143 (1,4%)	13/141 (9,2%)	p = 0,003
Arrêt pour toxicité ou défaut d'efficacité pdt neutropénie	9,9 % [3,4 % T°*]	6,6 % [0,5 % T°*]	NS (- 0,5 à + 7 %) [p = 0,002]

* Aucun de ces arrêts pour fièvre persistante lié à nouvelle inf. fongique documentée

Walsh, ICAAC 2000, NEJM 2002

Prof J Reynes Jan 2007

FIEVRE du NEUTROPENIQUE: Voriconazole versus Ambisome

	Vorico	Ambisome [®]	
Réactions perfusions			
- douleur thoracique	0,2 %	4 %	p < 0,001
- douleur dorsale	0 %	3,3 %	p < 0,001
- douleur abdominale	0,2 %	2,8 %	p = 0,002
- dyspnée	0,7 %	8,8 %	p < 0,001
- réaction anaphylactique	0 %	1,7 %	p = 0,02
- flush	3,4 %	10,9 %	p < 0,01
-frissons	13,7 %	29,9 %	p < 0,001
Créatinine			
> 1,5 baseline,	10,4 %	19 %	p < 0,001
> 2 baseline	7 %	7,6 %	NS
Troubles visuels	21,9 %	0,7 %	p < 0,001

FIEVRE du NEUTROPENIQUE: Caspofungine versus Ambisome (3mg/kg)

	Caspo	Ambisome [®]	P (IC ₉₅)
Nombre de patients	556	539	
Succès (index composite)	33,9 %	33,7 %	NS (- 5,6 à + 6 %)
Survie 7j après la fin de TT	92,6 %	89,2 %	p=0,05 (0 à + 6,8 %)
Résolution fièvre	41,2 %	41,4 %	NS (- 6 à + 5,6 %)
Réponse inf. fongiques initiales	14/27 (51,9 %)	7/27 (25,9%)	p=0,04 (+0,9 à 51 %)
Développement inf. fongiques	29 (5,2%) [10 asperg, 16 candid, 2 zygomyc]	24 (4,5%) [9 asperg, 15 candid]	NS(-3,3 à +1,8 %)
Arrêt pour toxicité ou <u>défaut d'efficacité</u> pdt neutropénie	10,3 % [<u>5,4 %</u>]	14,5 % [<u>6,3 %</u>]	p=0,03 (+0,3 à 8,1 %)

Prof J Reynes Jan 2007

Walsh, ICAAC 2003, NEJM sept 30, 2004

Prophylaxie

Prof J Reynes Jan 2007

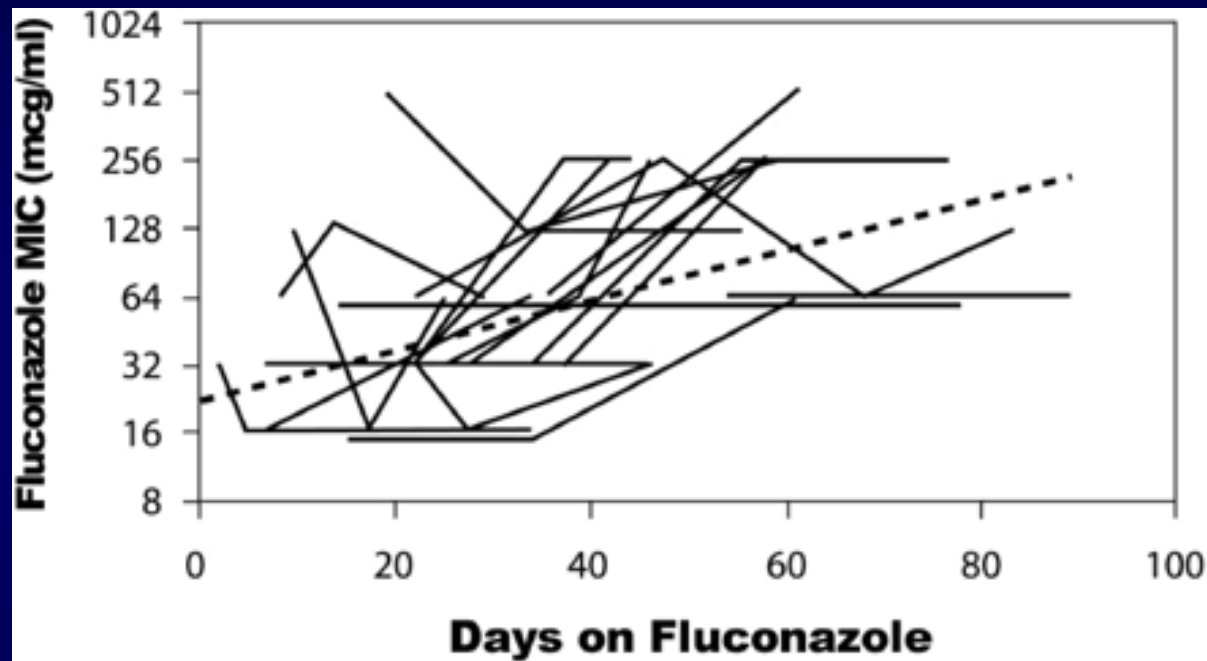
Prophylaxie antifongique et neutropénies

- Risque dominant : candidoses et aspergilloses invasives
- Multiples effets à évaluer et pondérer :
 - Efficacité : colonisation, infections superficielles et profondes, évolution de la maladie, qualité de vie, décès
 - Toxicités
 - Résistances, Emergence d'espèces R
 - Coût
- Problème majeur : définir l'objectif principal
- Évolution récente des possibilités prophylactiques et thérapeutiques potentielles (3 nouvelles classes)
- Discussion des moyens précoces de diagnostic et des séquences prophylaxie, traitements empiriques et sur documentation

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

Prophylaxie antifongique et neutropénies

- **Fluconazole** : démonstration d'une efficacité sur candidoses
 - Goodman et al. N Engl J Med. 1992 (400 mg vs placebo)
 - Slavin et al. J Infect Dis. 1995 puis Marr et al. Blood 2000 (400 mg 75 jours après greffe de moëlle allogénique, bénéfique en terme d'incidence d'infections fongiques systémiques à J75 (7% vs 18%) de survie à 110 jours (80% vs 65%) et à 8 ans(55% vs 72%)
 - ⇒ Nouvelle indication Fluconazole: « Prévention des infections à Candida sensibles chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques »
 - MacMillan et al. Am J Med. 2002 (400 mg vs 200 mg pendant neutropénie, efficacité similaire)
- **Itraconazole** : réduction des mycoses mais souvent non statistiquement significative, problème d'applicabilité
- **Voriconazole** : à évaluer, intérêt en prophylaxie secondaire (Cordonnier et al. ICAAC 2002 M-894)
- **Echinocandines** : étude Micafungine vs Fluconazole (Van Burik et al. ICAAC 2002 M-1238)
- **Posaconazole** : études dans neutropénies LAM (vs Fluco/Itra) et dans greffes allogéniques avec GVH (vs Itra) (ASH et ICAAC 2005)

Prophylaxie chez greffés de moëlle : Micafungine vs Fluconazole (NIAID/BAMSG 46)

- Étude double aveugle, 72 centres Amérique du Nord, 882 enfants et adultes, Mica 50 mg (1 mg/kg si < 50 kg)
- Durée 5 jours > 500 neutro, durée moyenne 18 jours

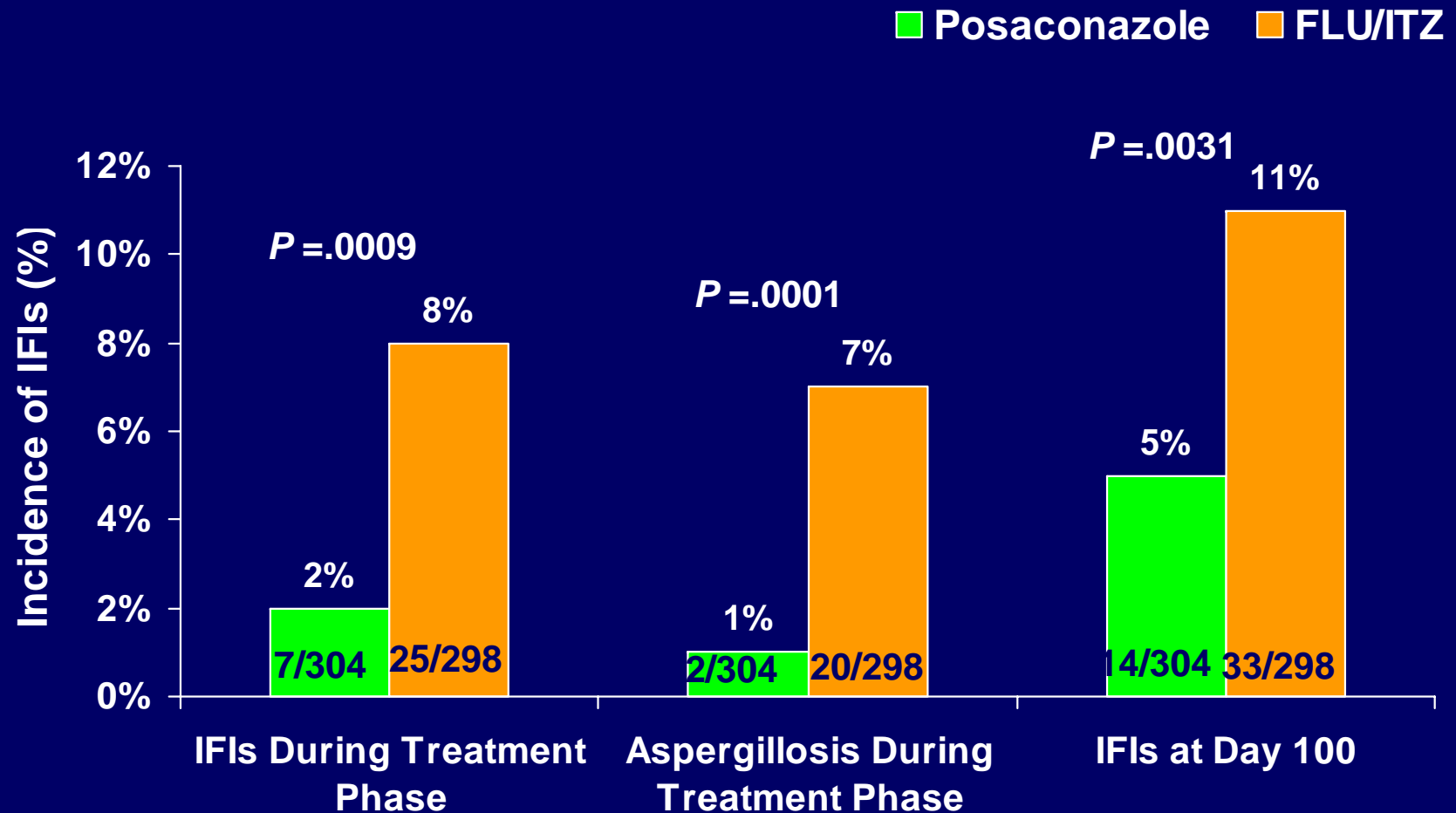
	Micafungine n = 425	Fluconazole n = 457	
Succès global	80 %	73,5 %	$\Delta = 6,5 \%$ IC : 0,9 – 12 %
Usage d'un traitement empirique	15,1 %	21,4 %	p = 0,018
Survenue infection fongique / Aspergillose	7 (1,6 %) 1	11 (2,4 %) 7	p = 0,07
Décès / décès mycose	4,2 % 1 zygomycète	5,7 % 2 aspergilloses	

Prof J Reynes Jan 2007

Van Burik et al. ICAAC 2002 M-1238, CID 15 nov2004

Prophylaxie chez Neutropéniques avec LAM ou myélodysplasie Posaconazole VS Fluconazole/Itraconazole

Proven or Probable IFIs During Treatment and 100 Days Postrandomization



Besoins de nouveaux traitements prophylactiques pour les patients greffés à haut risque

- Augmentation de l'incidence des IFI chez les greffés (1)
 - Incluant les aspergilloses chez les allogreffés
 - Incidence : 35% en GVHD aiguë, 39% en GVHD chronique (1)
- Augmentation de la prévalence des *Candida* sp. résistants au fluconazole (2, 3)
- Émergence des zygomycoses sous voriconazole (4)

1Jantunen E et al. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:801-808.

2Nucci M et al. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2002;6:124-128.

3Marr KA. *Oncology (Huntingt).* 2004;18(suppl 13):9-14.

4Kontoyiannis DP et al. *J Infect Dis.* 2005;191:1350-1360.

Prophylaxie chez Greffés allogéniques avec GVH

Posaconazole VS Fluconazole

- 600 adolescents ou adultes, Posaconazole 200 mg X 3 / j versus Fluconazole 400 mg X 1 /j pendant 112 jours (16 semaines)

	Posaconazole n = 301 (45 % d'arrêts avant J112)	Fluconazole n = 299 (52 % d'arrêts avant J112)	
IFI durant phase de traitement	7 (2 %)	22 (8 %)	p = 0, 004
Aspergillose durant traitement	3 (1 %)	17 (6 %)	p = 0, 001
IFI durant les 112 jours après la randomisation	16 (5 %)	27 (9 %)	p = 0, 074
Aspergillose durant les 112 j	7 (2 %)	21 (7 %)	P = 0, 006
Décès dues à IFI	4 (1%)	12 (4 %)	p = 0, 041
Décès (total)	76 (25 %)	84 (28 %)	NS

Prof J Reynes Jan 2007

Ullmann et al. ICAAC 2005

Bénéfices et risques potentiels des associations d'antifongiques

- Obtention d'une « synergie »
 - Efficacité
 - Réduction dose, durée et toxicité
 - Diffusion complémentaire
- Limitation de l'émergence d'une résistance
- Élargissement du spectre

- Antagonisme
- Majoration de la toxicité et des interactions médicamenteuses
- « Explosion » budgétaire

Associations d'antifongiques

1. Données in vitro nombreuses mais très dépendantes des conditions de réalisation (espèce, paramètres)
2. Données in vivo dépendantes du modèle expérimental
3. Peu de données cliniques solides (observations isolées et diverses)
4. Situation particulière de la Flucytosine (en association obligatoire) et de la Terbinafine (souches résistantes)
5. Résultats azolés + Ampho B variés (séquence azolés puis Ampho B plutôt défavorable)
6. Données attractives (in vitro, in vivo et sauvetage) pour Caspofungine + Voriconazole ou Ampho B dans l'aspergillose invasive

Indications AMM

	Voriconazole VFend®	Posaconazole Noxafil®	Caspofungine Cancidas®
Curatif Candidose	Candidémies non neutropéniques, Candidoses invasives Fluco-R	Candidose oropharyngée de l'immunodéprimé(100 mg/j)	Candidémies Adultes
Curatif Aspergillose	OUI	2 ^{ème} ligne (Réfractaires ou intolérants)	2 ^{ème} ligne (Réfractaires ou intolérants)
Curatif autres Infections Fongiques invasives	Scedosporium spp. Fusarium spp.	2 ^{ème} ligne Chromoblastomycose et mycétome Coccidioïdomycose	
Empirique Neutropéniques fébriles			OUI
Préventif		-LAM et myélodysplasie recevant chimiothérapie avec neutropénie prolongée - GCSH avec IS pour GVH	

Et l'ampho B ?!

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