

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 Bitar<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Françoise Dromer<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>, Didier Che (d.che@invs.sante.fr)<sup>1</sup>

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 <sup>1</sup> | 8 563         | 63,9        | 58 [45-68]             | 1,4         | 2 443        | 66,7        | 61 [49-71]             | 28,5         |
| Cryptococcoses <sup>2</sup>          | 1 859         | 72,3        | 43 [36-55]             | 0,3         | 278          | 73,4        | 49 [39-65]             | 15,0         |
| Mucormycoses <sup>3</sup>            | 530           | 57,7        | 58 [43-71]             | 0,1         | 89           | 62,9        | 57 [44-67]             | 16,8         |
| <b>Total</b>                         | <b>35 876</b> | <b>63,9</b> | <b>56 [42-70]</b>      | <b>5,9</b>  | <b>9 889</b> | <b>63,1</b> | <b>65 [53-75]</b>      | <b>27,6</b>  |

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

<sup>1</sup> Dont 91,7% pulmonaires et 8,3% disséminées.

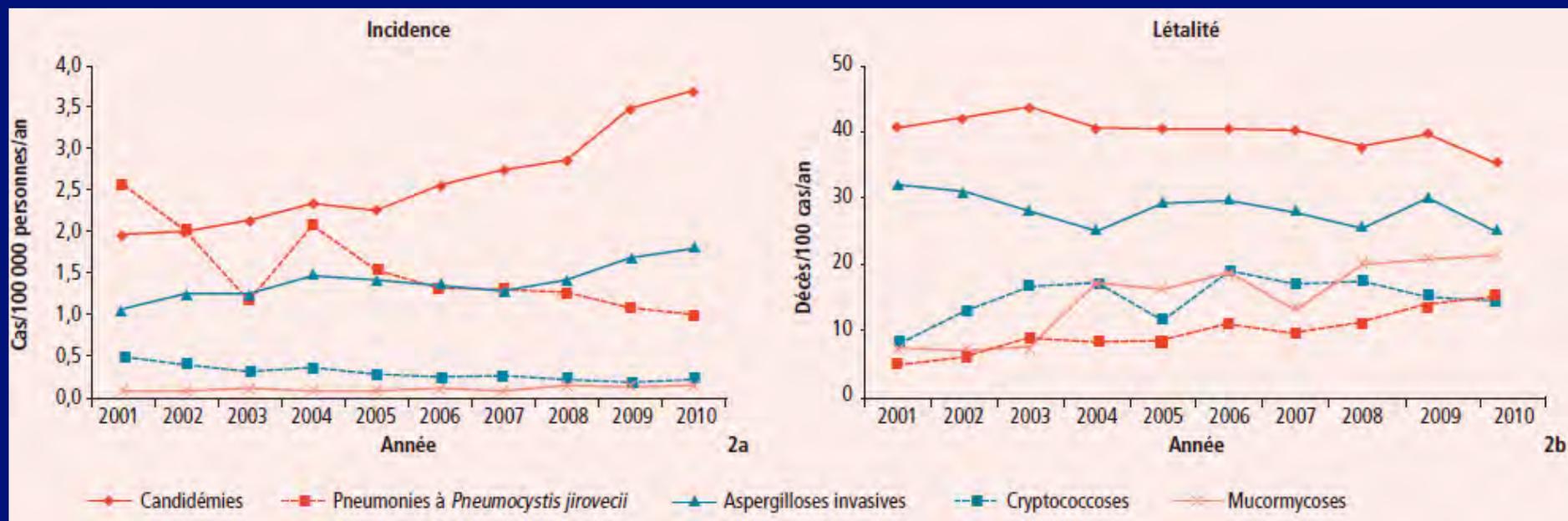
<sup>2</sup> Dont 63,8% cérébrales ou disséminées.

<sup>3</sup> Dont 50,9% pulmonaires, rhinocérébrales ou disséminées et 16,9% cutanées.

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

Dounia Bitar<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Françoise Dromer<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>, Didier Che (d.che@invs.sante.fr)<sup>1</sup>

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

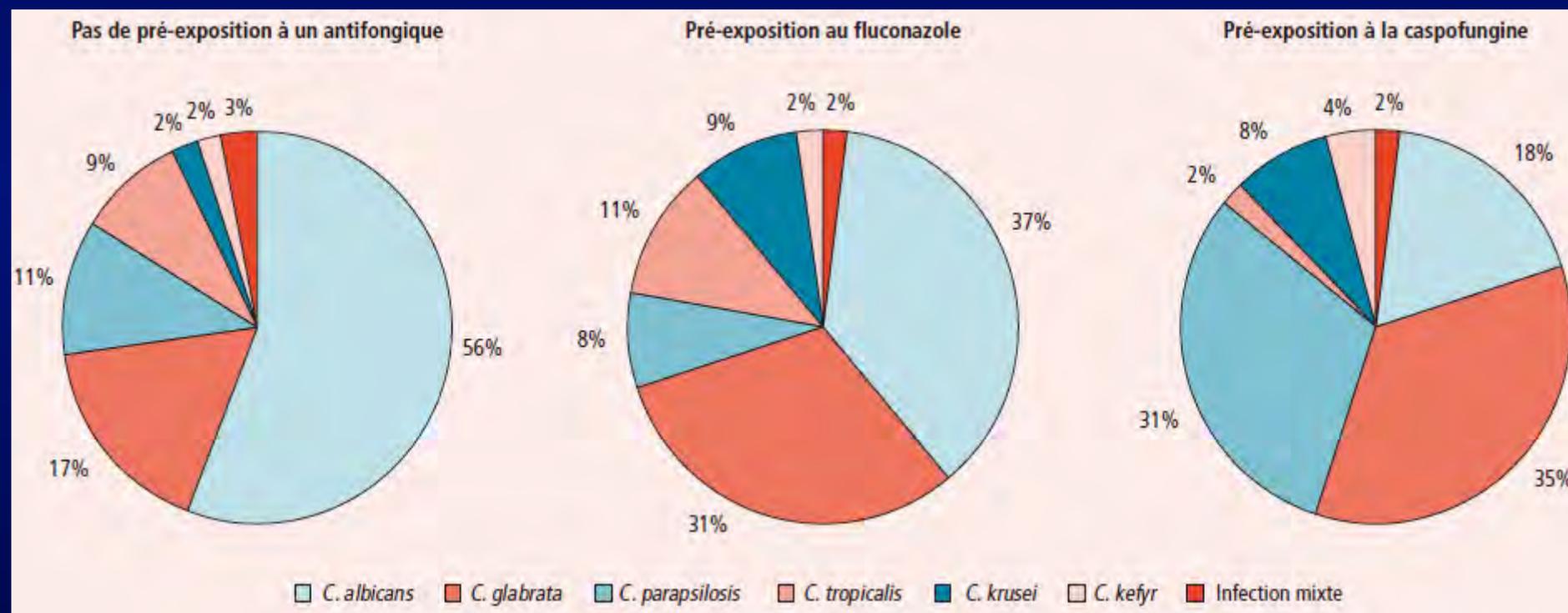


# Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010)

Charlotte Renaudat<sup>1</sup>, Karine Sitbon<sup>1</sup>, Marie Desnos-Ollivier<sup>1</sup>, Arnaud Fontanet<sup>2,3</sup>, Stéphane Bretagne<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>1</sup>, Françoise Dromer (francoise.dromer@pasteur.fr)<sup>1</sup> 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)

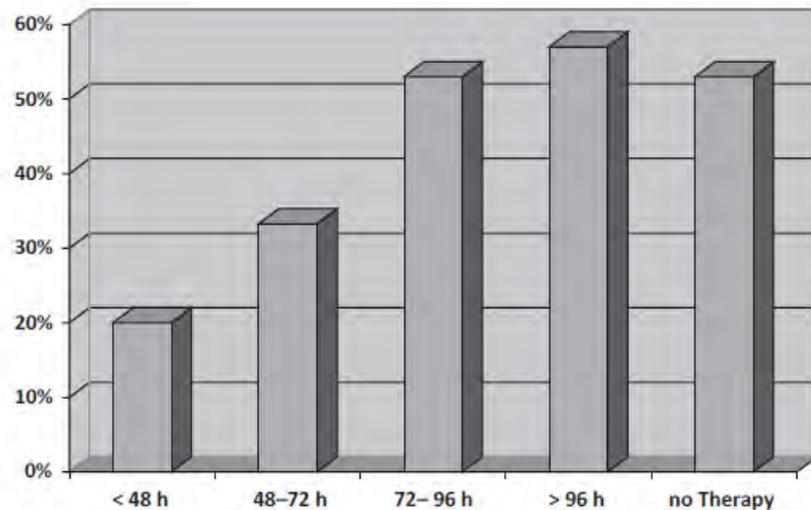
**TABLE 1.** Factors associated with hospitalization in IMWs compared with other wards

| Variable                              | IMW (n = 137) | Others (n = 208)  |                           |              | Total         | p value <sup>a</sup> |
|---------------------------------------|---------------|-------------------|---------------------------|--------------|---------------|----------------------|
|                                       |               | 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                |

<sup>a</sup>P value of comparison between IMWs and other wards.

# Candidémies dans services de médecine / autres services

## Incidence, Mortalité et Délai de traitement

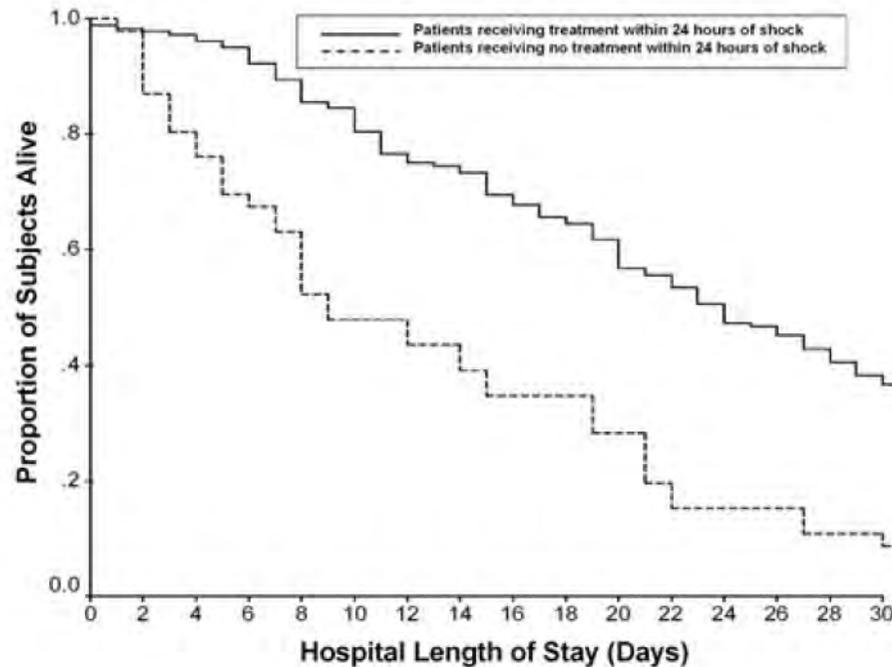


**FIG. 1.** Relationship between hospital mortality and the timing of antifungal treatment. The timing of antifungal therapy was determined to be from the time when the first blood sample for culture that was positive for fungi was drawn to the time when antifungal treatment was first administered to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

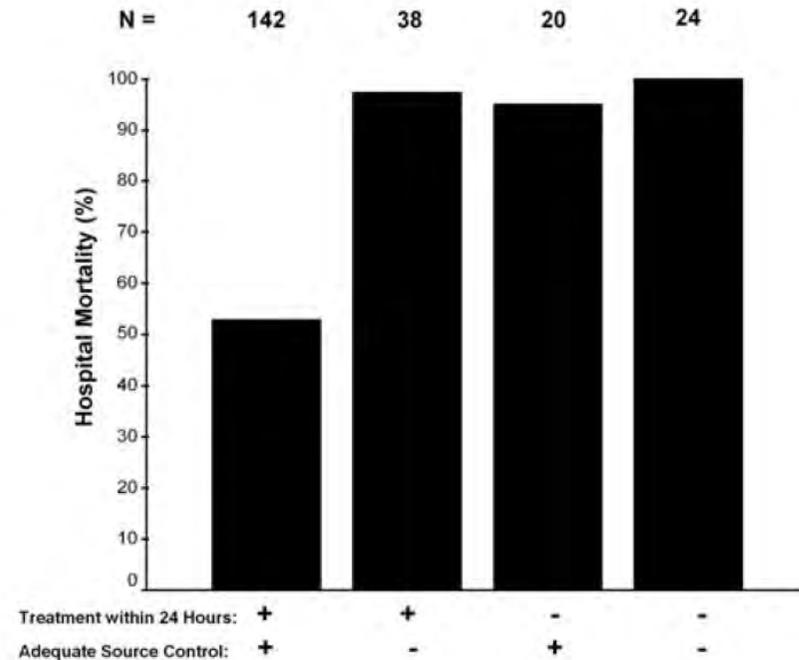
**TABLE 2.** Correlation between 30-day crude mortality and timing to antifungal administration in IMWs and other hospital wards

| Variable<br>Timing | Treatment (%) |                  |         | Mortality (%) <sup>a</sup> |                  |
|--------------------|---------------|------------------|---------|----------------------------|------------------|
|                    | 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 ?

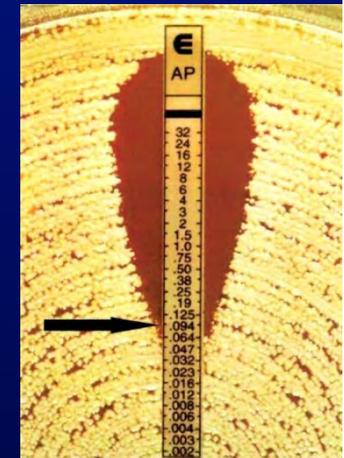
# Infections fongiques invasives en 2015

## Bases mycologiques

- Evolution des outils diagnostiques (Hémoc., Ag/AC, galactomannane, Lateral Flow Device,  $\beta$ -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)<br>I (EUCAST) | Résistant  |
|----------------|--|-----------|--------------------------|------------|
| CLSI<br>EUCAST | <i>C. albicans</i><br><i>C. tropicalis</i><br><i>C. parapsilosis</i> | ≤ 2 µg/ml | 4 µg/ml                  | ≥ 8 µg/ml  |
| CLSI           | <i>C. glabrata</i>   |           | ≤ 32 µg/ml               | ≥ 64 µg/ml |

Pfaller et al. Drug Resistances Updates 2010

## Pour les échinocandines

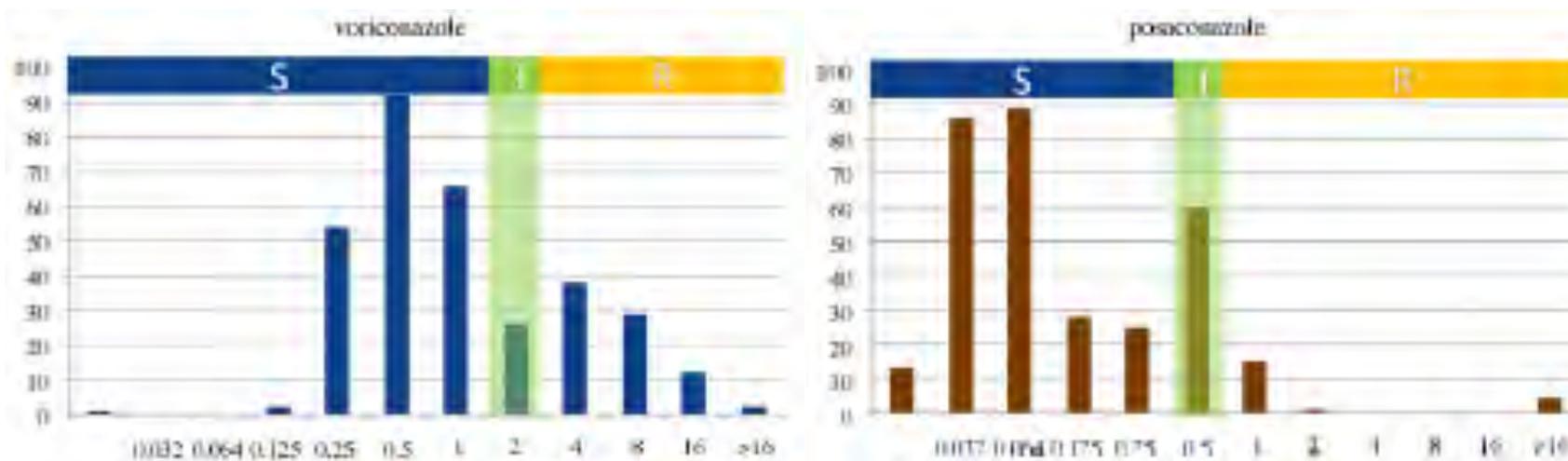
nouvelle proposition du sous-comité antifongique du CLSI

| Espèce  | Echinocandine                               | Résistant                   |
|---|---|-----------------------------|
| <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i><br><i>C. krusei</i> | Anidula, caspo, micafungine                 | > 0,5 µg/ml                 |
| <i>C. glabrata</i>  | Anidulafungine, caspofungine<br>Micafungine | > 0,5 µg/ml<br>> 0,12 µg/ml |
| <i>C. parapsilosis</i>  | Anidula, caspo, micafungine                 | > 4 µg/ml                   |

Pfaller et al. Drug Resistances Updates 2011

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

| Azolé                        | Sensible    | Intermédiaire | Résistant   |
|------------------------------|-------------|---------------|-------------|
| Itraconazole<br>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, intermédiaire; R, résistant.

# Activité in vitro (levures)

| Agent                                    | Ampho B  | 5FC | Fluco         | Vorico | Posaco | Candines |
|--|----------|-----|---------------|--------|--------|----------|
| Candida albicans<br>Candida dubliniensis | ~        | ~   | ~             | ~      | ~      | ~        |
| Candida tropicalis                       | ~        | ~   | ~             | ~      | ~      | ~        |
| Candida parapsilosis                     | ~        | ~   | ~             | ~      | ~      | ~        |
| Candida glabrata                         | ~        | ~   | ~             | ~      | ~      | ~        |
| Candida krusei                           | ~        | ~   | ~             | ~      | ~      | ~        |
| Candida guilliermondii                   | ~        | ~   | ~             | ~      | ~      | ~        |
| Candida lusitanae                        | ~        | ~   | ~             | ~      | ~      | ~        |
| Cryptococcus spp.                        | ~        | ~   | ~             | ~      | ~      | ~        |
| Trichosporon spp.                        | statique | ~   | ~<br>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> ,<br><i>Lichtheimia</i> ( <i>Absidia</i> ),<br><i>Mucor</i> , <i>Cunninghamella</i> ) | ~       | ~     | ~    | ~      | ~      | ~        |
| <i>Fusarium</i> spp.  | ~       | ~     | ~    | ~      | ~      | ~        |
| <i>Scedosporium apiospermum</i><br>( <i>Pseudallescheria boydii</i> )   | ~       | ~     | ~    | ~      | ~      | ~        |



sensible



Intermédiaire ou variable

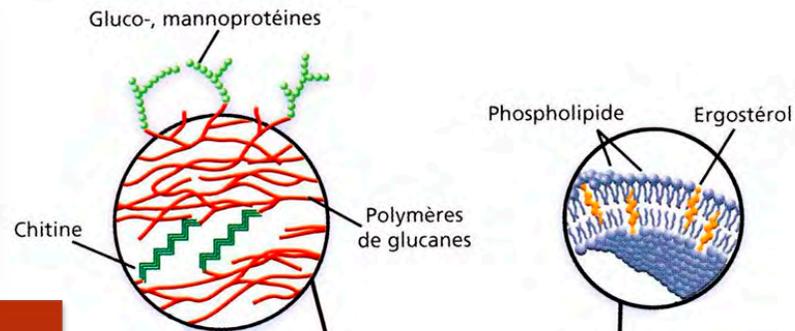


résistant

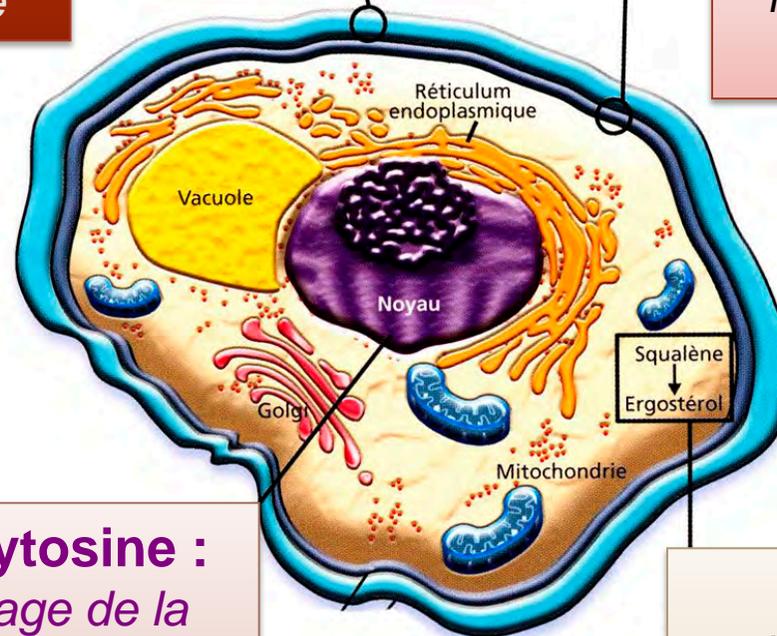
# LES ANTIFONGIQUES = UNE AFFAIRE DE FAMILLES ?



**Echinocandines :**  
*inhibe la synthèse du  $\beta$  (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) | <b>50 %<br/>(43% vs 67%)</b> | <b>46 %<br/>(42% vs 57%)</b>      | <b>NS</b>        |
| Survie à S12   | 72 %                         | 59 %                              | NS               |
| Décès attribués à IFI /DC totaux   | 9 / 30                       | 11 / 38                           |                  |
| Néphrotoxicité (Créat > 2 fois BL)   | <b>14 %</b>                  | <b>31 %</b>                       | <b>&lt; 0,01</b> |
| 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  $\geq 7$  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)

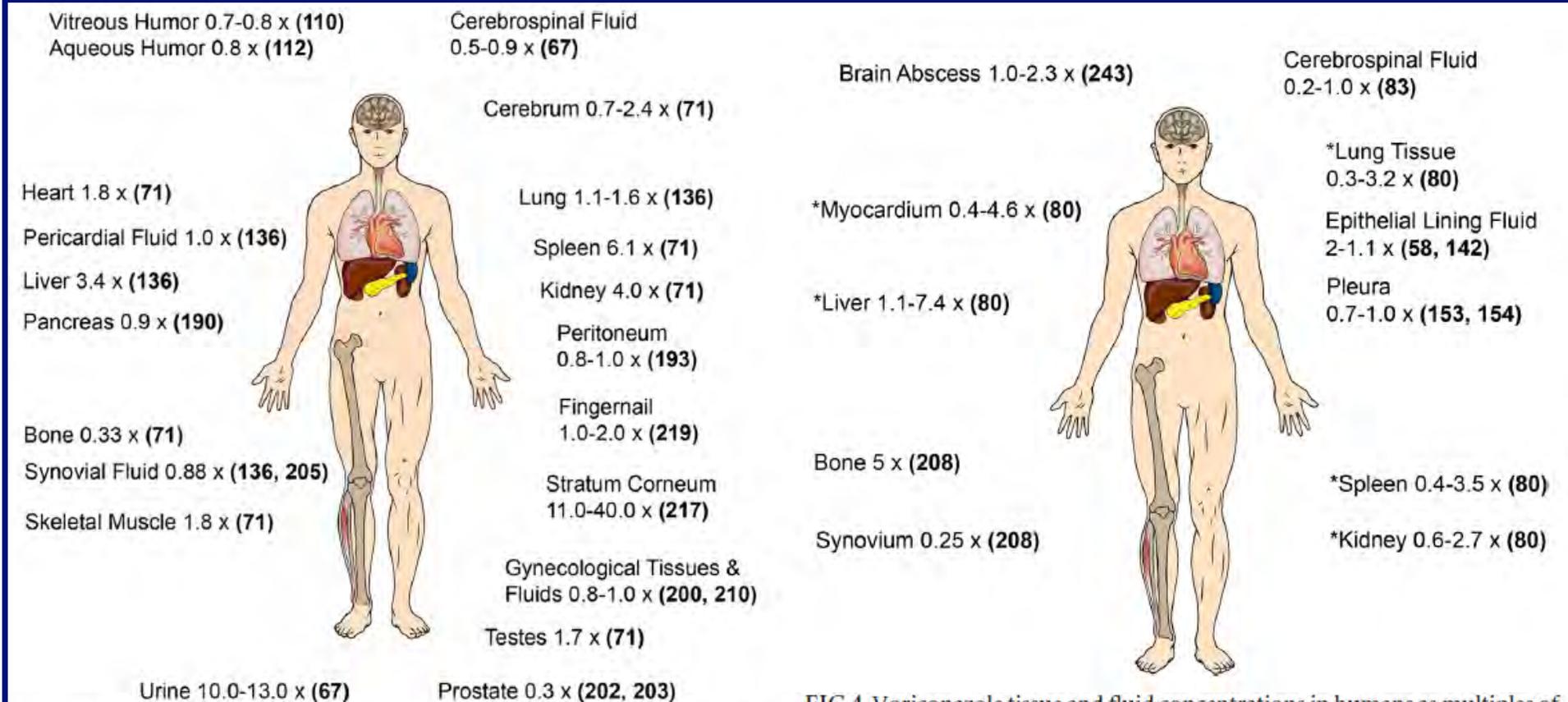
# Indications résiduelles de l'ampho B

- 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<sup>4, 10, 11</sup>**

| 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       |

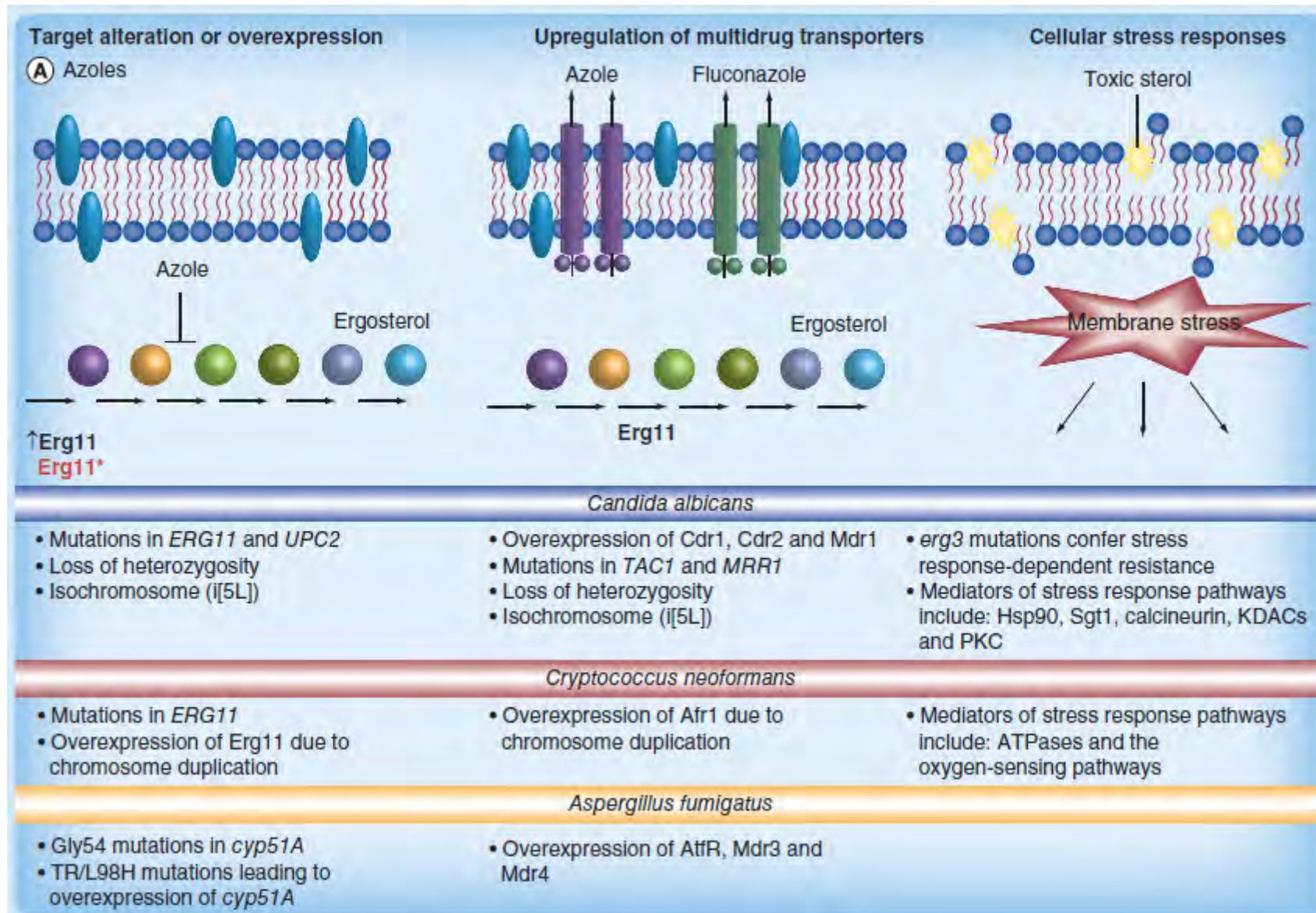
CYP = cytochrome P450; +++ = strong interaction; ++ = moderate interaction; + = weak interaction.

**Table 3. Recommendations for Percent Dose Reductions of Immunosuppressants During Concomitant Administration of Azole Antifungal Drugs<sup>4, 71-74</sup>**

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

<sup>a</sup>No guidance on dosage adjustments according to prescribing information.

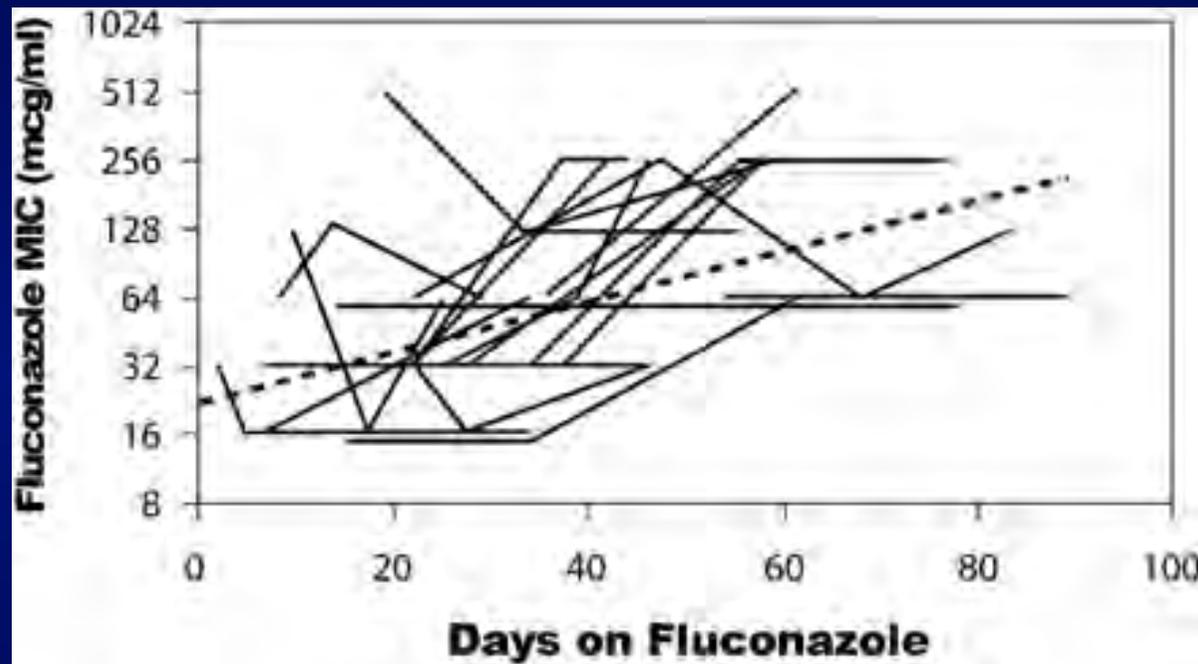
# Mécanismes de résistance aux azolés



## Increased Fluconazole Resistance in *Candida glabrata* during Prophylaxis

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

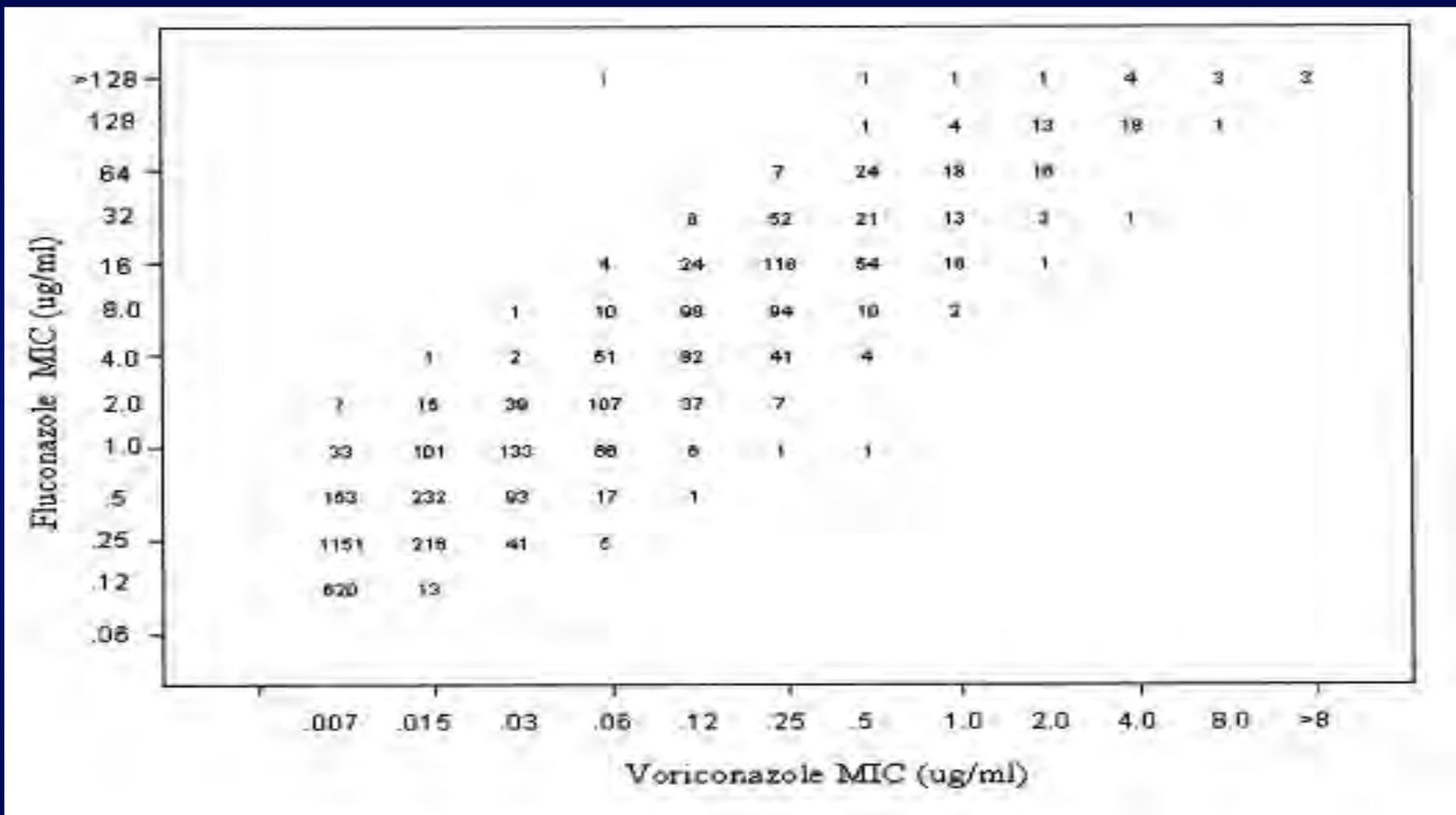
Fluconazole MICs during fluconazole prophylaxis of 20 patients. Each line represents a single patient.



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 <sup>®</sup> )

## 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<sup>®</sup> )

**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  $\div$  20) et rifabutine (AUC  $\div$  4) (utiliser seulement rifabutine et doubler dose de voriconazole)
    - Névirapine
  - Inhibiteurs (augmentation des taux de voriconazole)
    - Oméprazole (inhibiteur CYP2C19) (AUC + 41%)
    - Ritonavir (inhibiteur CYP3A4)

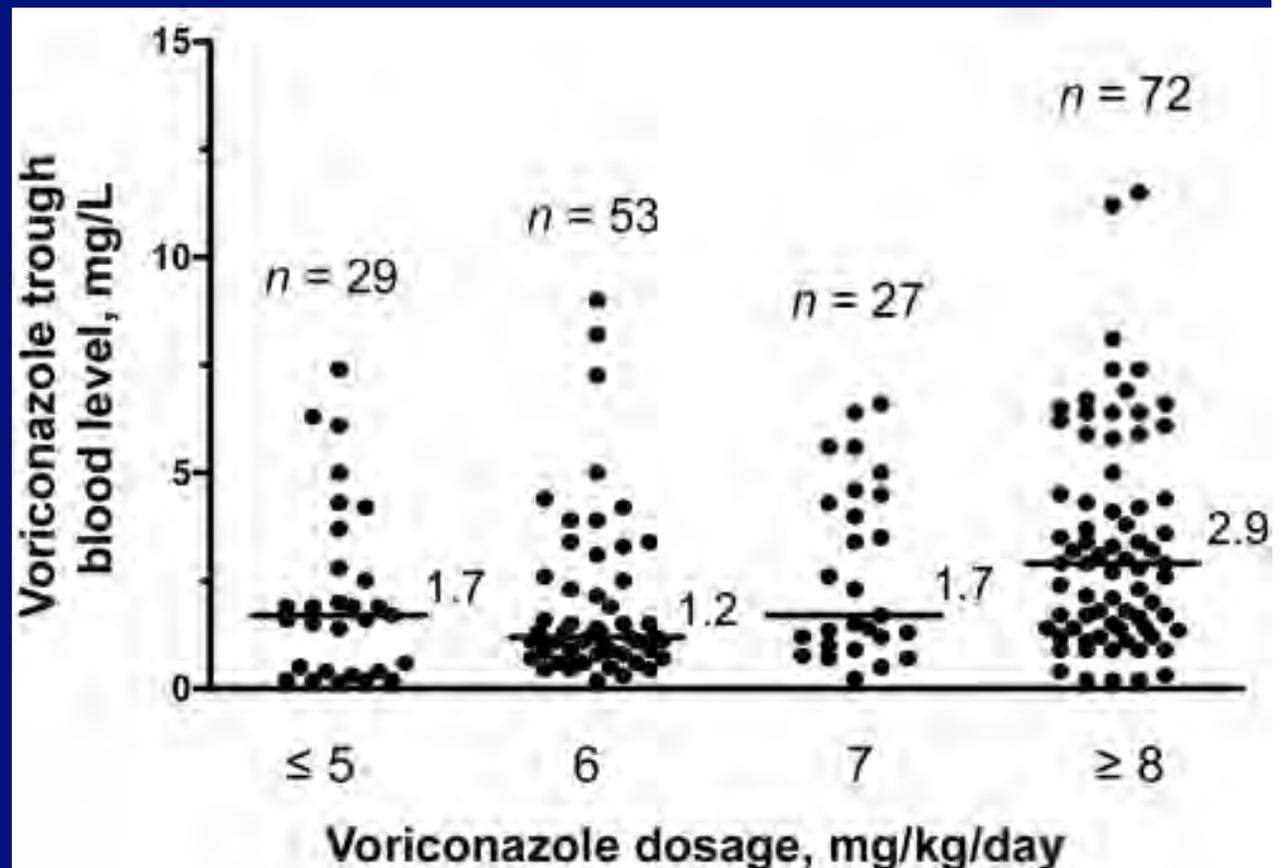
# Voriconazole (VFEND®)

**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

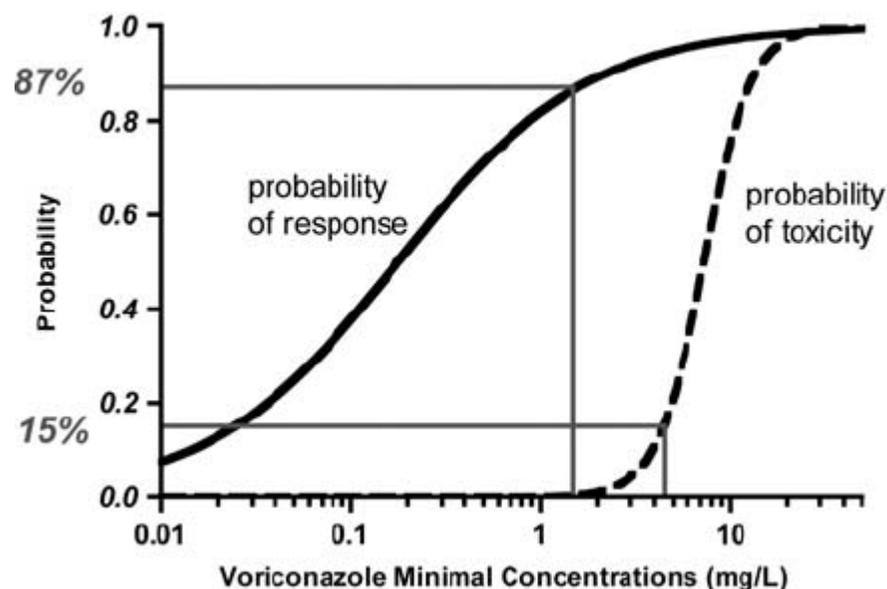
- 181 mesures min chez 52 patients avec mycose invasive (26 aspergilloses)
- Taux  $< 1$  mg/l chez 25% des patients, défaut de réponse chez 6/13 (46%) vs 5/39 (12%) patients avec taux  $> 1$  ( $p=0,02$ ), réponse après  $\uparrow$  posologie
- Taux  $> 5,5$  mg/l chez 31% des patients avec encéphalopathie (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,<sup>1,a</sup> Chantal Csajka,<sup>2,4,a</sup> Thierry Buclin,<sup>2</sup> Saskia Bolay,<sup>1</sup> Jacques Bille,<sup>3</sup> Thierry Calandra,<sup>1</sup> and Oscar Marchetti<sup>1</sup>



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)

| <b>Antifungal prophylaxis*</b>                 | <b>Pre-engraftment<br/>Low risk for<br/>moulds</b> | <b>Pre-engraftment<br/>High risk for moulds</b> | <b>GvHD</b>   |
|--|--|---|---------------|
| 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<br>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 <sup>a</sup> | Plasma C <sub>max</sub> |       | Plasma C <sub>avg</sub> |       | 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)               |

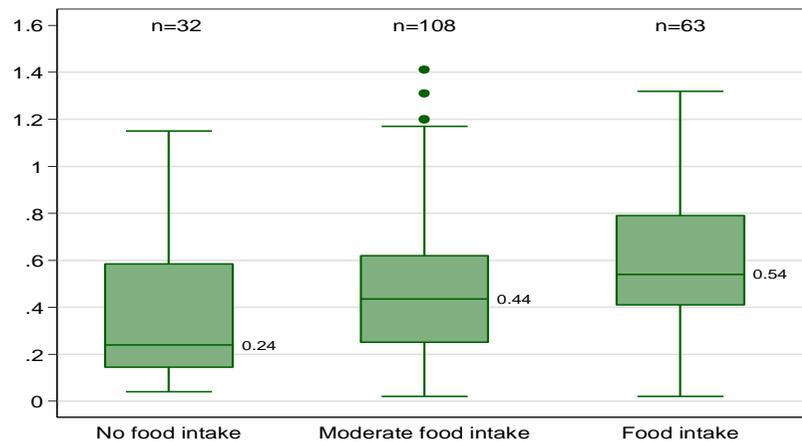
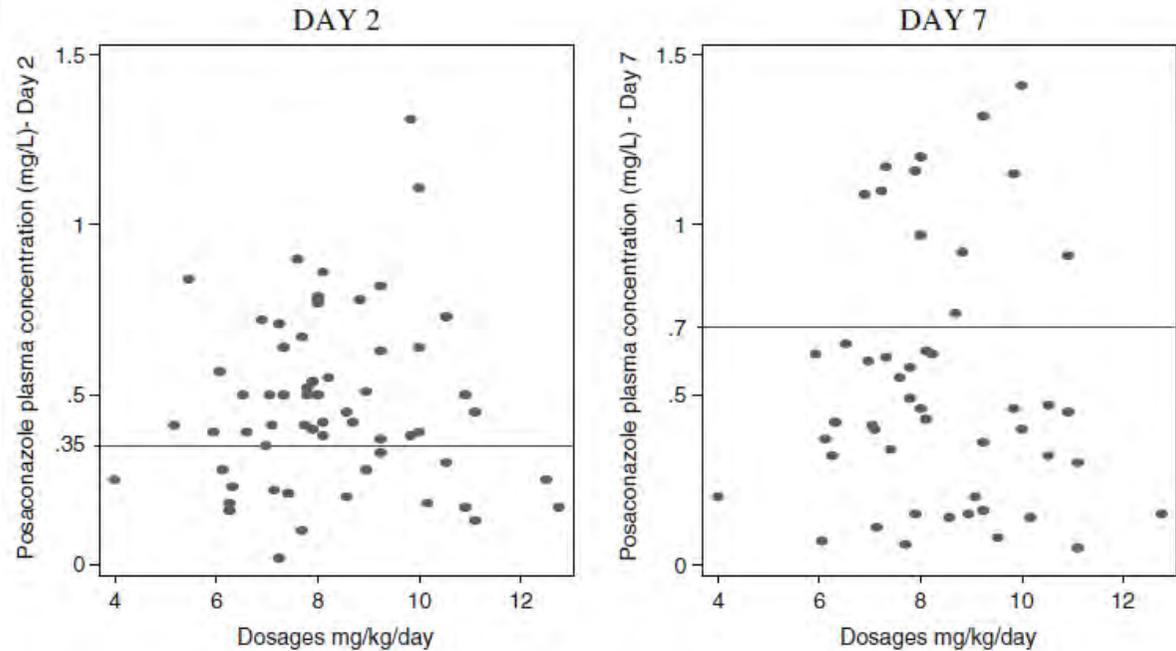
**NOTE.** C<sub>avg</sub>, average plasma concentration; C<sub>max</sub>, maximum plasma concentration; CV, coefficient of variation.

<sup>a</sup> 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)



**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) :**

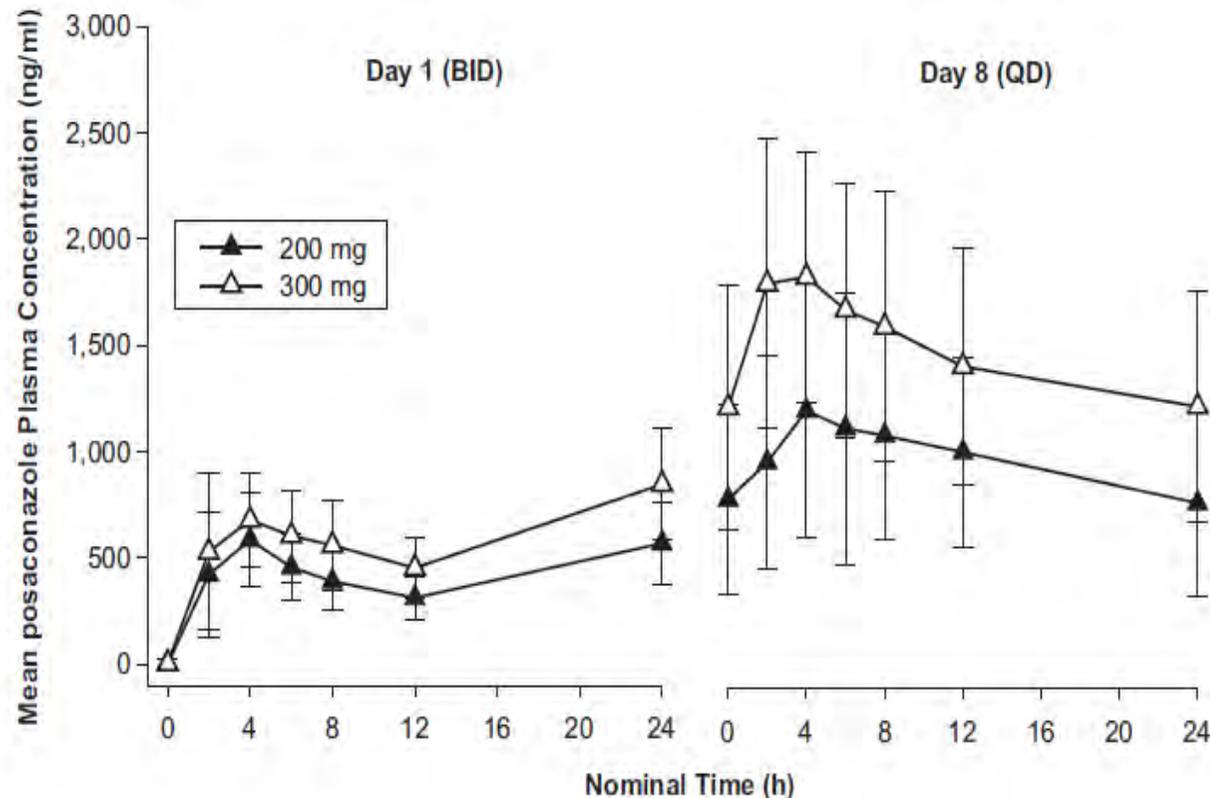
- Rifampicine, rifabutine (diminue ASC du posaconazole de 51%)

# 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<sup>ère</sup> 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  $\geq 500$  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  $\geq 500$  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<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> 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<sup>®</sup> (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**

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

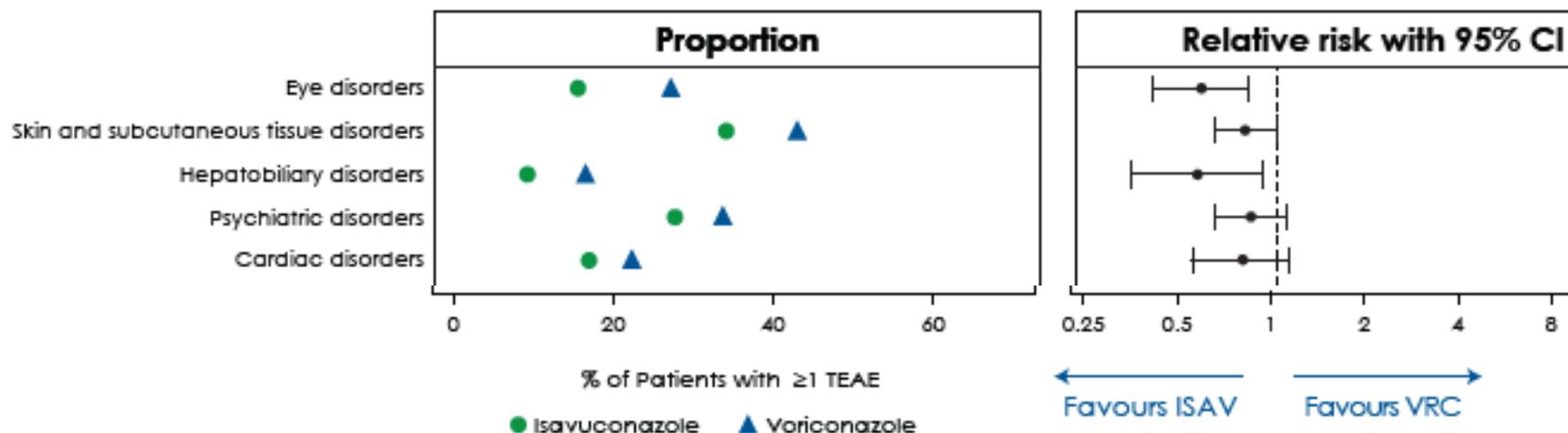
<sup>a</sup> 372 mg of isavuconazonium sulfate is equivalent to 200 mg of isavuconazole

<sup>b</sup> 186 mg of isavuconazonium sulfate is equivalent to 100 mg of isavuconazole

<sup>c</sup> Start maintenance doses 12 to 24 hours after the last loading dose

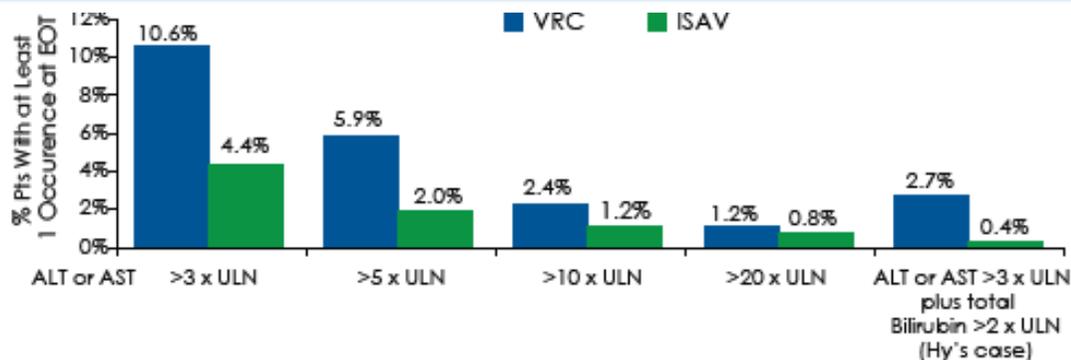
# A comparison of the safety profiles of isavuconazole vs voriconazole in the Phase 3 SECURE study in patients with invasive mould infections

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



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

| SOC (Disorder)   | TEAE Preferred Term (Safety population)  |
|--|--|
| <b>Hepatobiliary</b><br>(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%) |
| <b>Eye</b><br>(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%)  |
| <b>Skin and Subcutaneous Tissue</b><br>(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%)                        |
| <b>Psychiatric</b><br>(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%)  |
| <b>Cardiac</b><br>(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

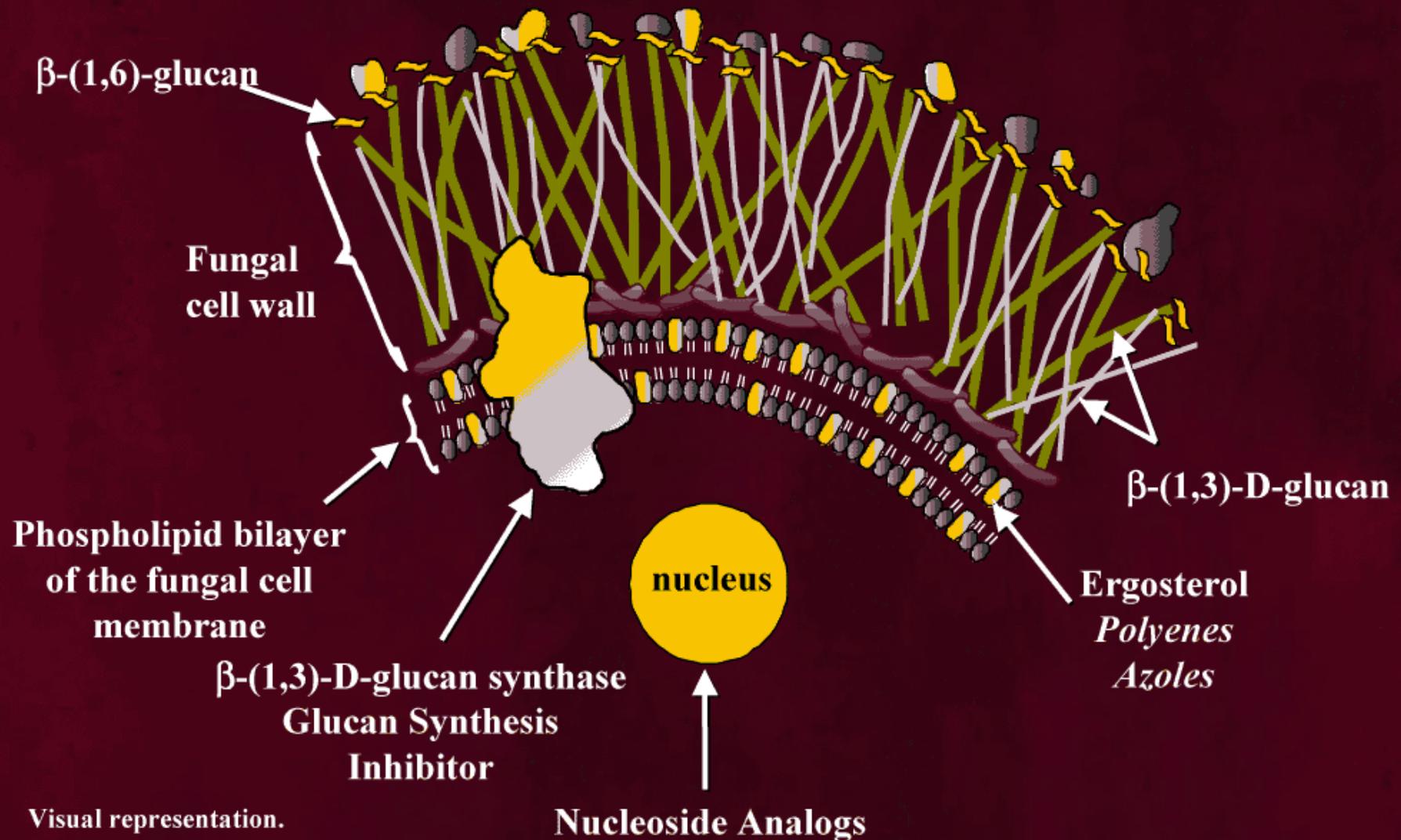
# Comparaison des azolés

| DCI                               | Fluconazole  | Voriconazole  | Posaconazole   | Isavuconazole   |
|-----------------------------------|--|---|--|---|
| Spécialité                        | TRIFLUCAN  | VFEND   | NOXAFIL  | CRESEMBA  |
| Demi-vie                          | 24 – 30 h  | 6 – 9 h   | 35 h   | 100 h   |
| Biodisp.<br>Influence<br>aliments | > 90 %<br>Pas d'effets des aliments  | 96% à jeun, diminution AUC de<br>24% avec aliments  | Suspension: Aliments et<br>répartition des prises<br>augmentent absorption (+++)             | > 95 %<br>Pas d'effets des aliments   |
| Métabolisme<br>Elimination        | Excrétion rénale prédominante<br>(excrétion inchangé pour 80%)   | Métabolisme hépatique (médié<br>par CYP2C19,<br>CYP2C9,CYP3A4)  | Métabolisme hépatique (par<br>glucuronidation UDPG)  | Métabolisme hépatique<br>(médié par CYP3A4)   |
| Inhibition<br>P450                | CYP3A4 (+), CYP2C9,<br>CYP2C19   | CYP2C19 (++)<br>CYP2C9,CYP3A4   | CYP3A4 (+++)   | Inhibiteur faible de<br>CYP3A4 et p-gp  |
| Ajustement<br>ins. hépatique      | NON  | OUI (demi-dose) pour ins.<br>légère à modérée   | NON pour ins. légère à<br>modérée mais usage non<br>recommandé                               | NON pour ins. légère à<br>modérée   |
| Ajustement<br>ins. rénale         | OUI (demi-dose si<br>clairance 11 à 50 ml/min)   | NON   | NON  | NON   |
| Présentation                      | <b>PO:</b> gél 50, 100 et 200 mg,<br>poudre:susp.buv 50 et<br>200mg/5ml<br><b>IV:</b> sol perf (2 mg/ml)<br>flacons de 50,100,200 ml | <b>PO:</b> cp 50 et 200 mg,<br>poudre/susp. Buvable 40<br>mg/ml<br><b>IV(perf):</b> flac poudre200 mg | <b>Suspension buvable</b> 40<br>mg/ml<br><b>Comprimé gastro-<br/>résistant</b> 100 mg        | <b>Capsule (186 mg<br/>d'isavuconazium<br/>sulfate soit 100 mg<br/>isavuconazole)<br/>Solution IV</b> |
| Posologie<br>pour adulte          | <b>Charge :</b> 800 mg<br><b>Puis</b> 400 mg/j   | <b>Charge J1 :</b> 6 mg/kg (IV) ou<br>400mg (PO) ttes 12h<br><b>Puis</b> 4mg/kg ou 200 mg x2/j        | Susp: 400 mg bid ; 200 mg tid<br>en prévention<br>Cp: 300 mg x2 J1 puis 300 mg<br>une fois/j | Charge J1 et J2: 200mg tid<br>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%)* (µg/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 (Log<sub>10</sub> 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 <sub>50</sub> | MIC <sub>20</sub> | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>20</sub> | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>20</sub> |
| <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. <sup>b</sup> | 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, 2004–2010<sup>1</sup>**

Eric Dannaoui,<sup>2</sup> Marie Desnos-Ollivier,<sup>2</sup>  
Dea Garcia-Hermoso, Frédéric Grenouillet,  
Sophie Cassaing, Marie-Thérèse Baixench,  
Stéphane Bretagne, Françoise Dromer,  
Olivier Lortholary,  
and the French Mycoses Study Group<sup>3</sup>

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.

---

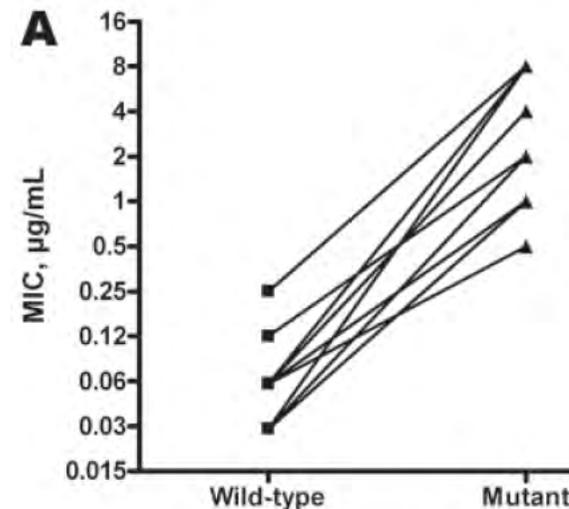
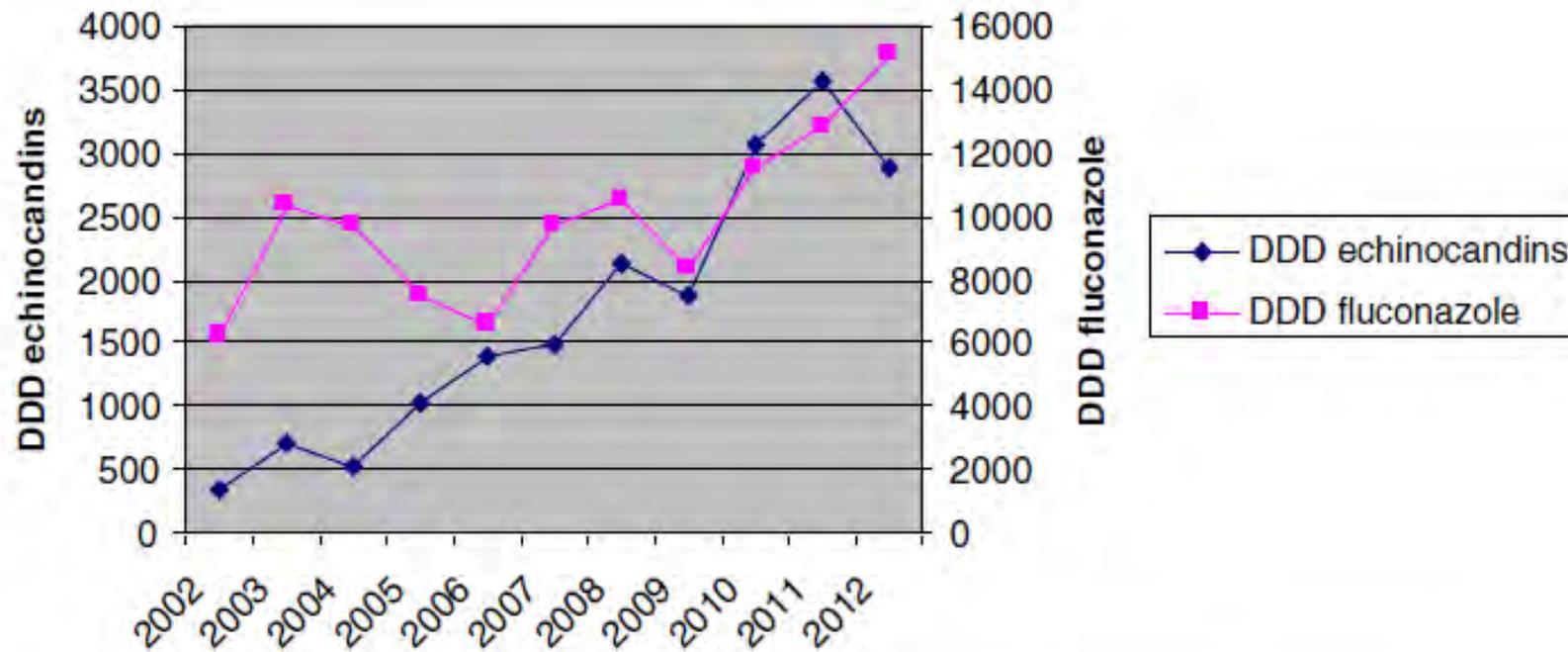


Figure. Corresponding caspofungin (A),

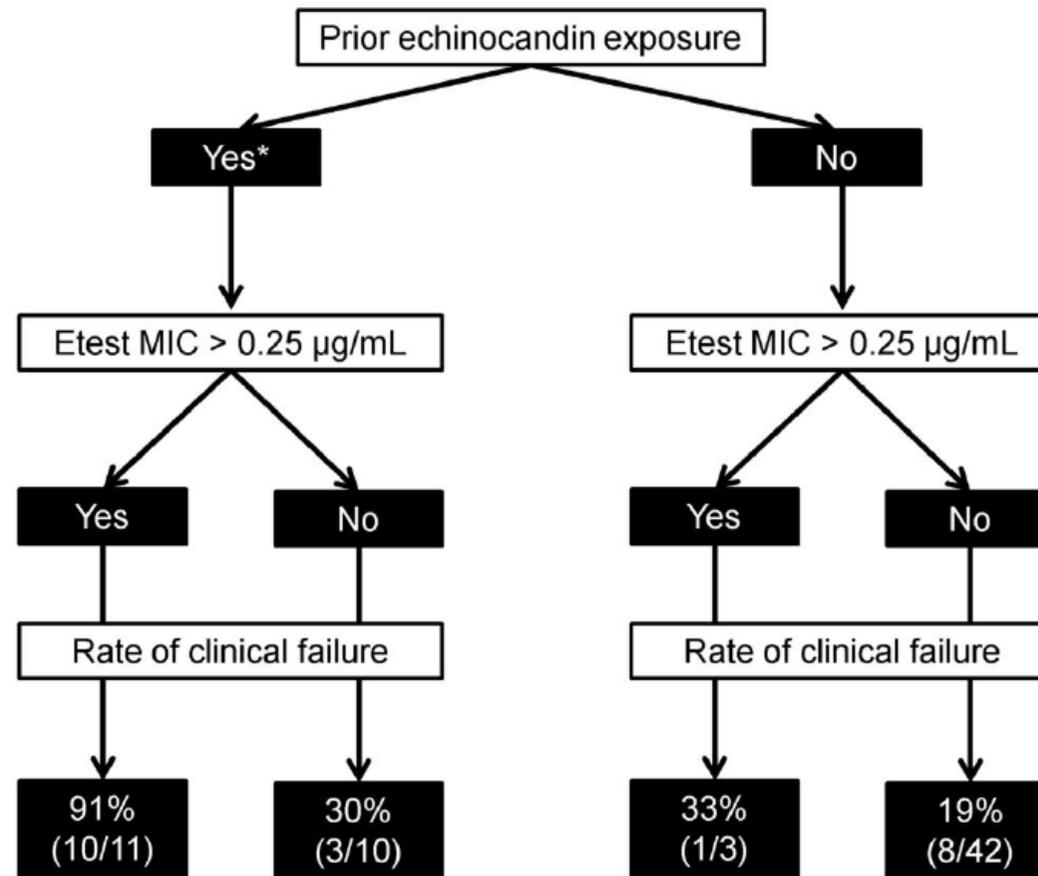
# Emergence of echinocandin-resistant *Candida* spp. in a hospital setting: a consequence of 10 years of increasing use of antifungal therapy?

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



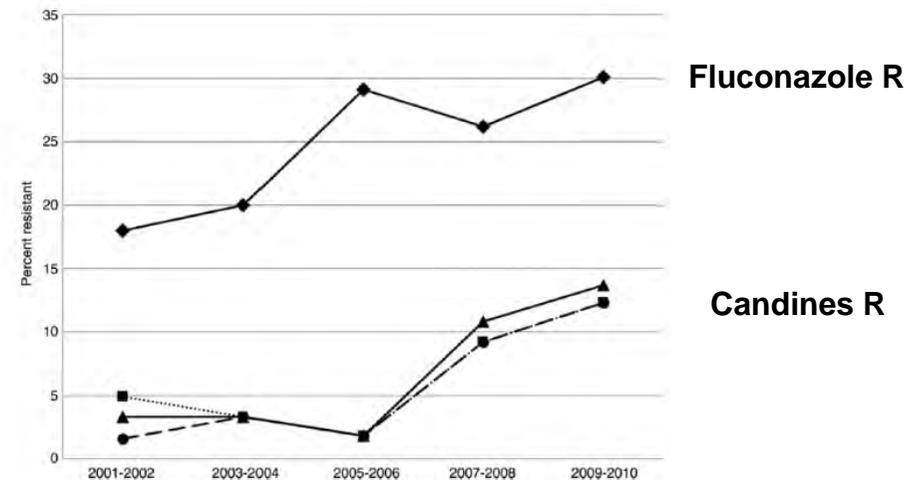
| Year | Echinocandin consumption |                            | Patients who received echinocandin |                                |       | Breakthrough rate | * p=0,03 |
|------|--------------------------|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-------|-------------------|----------|
|      | 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.

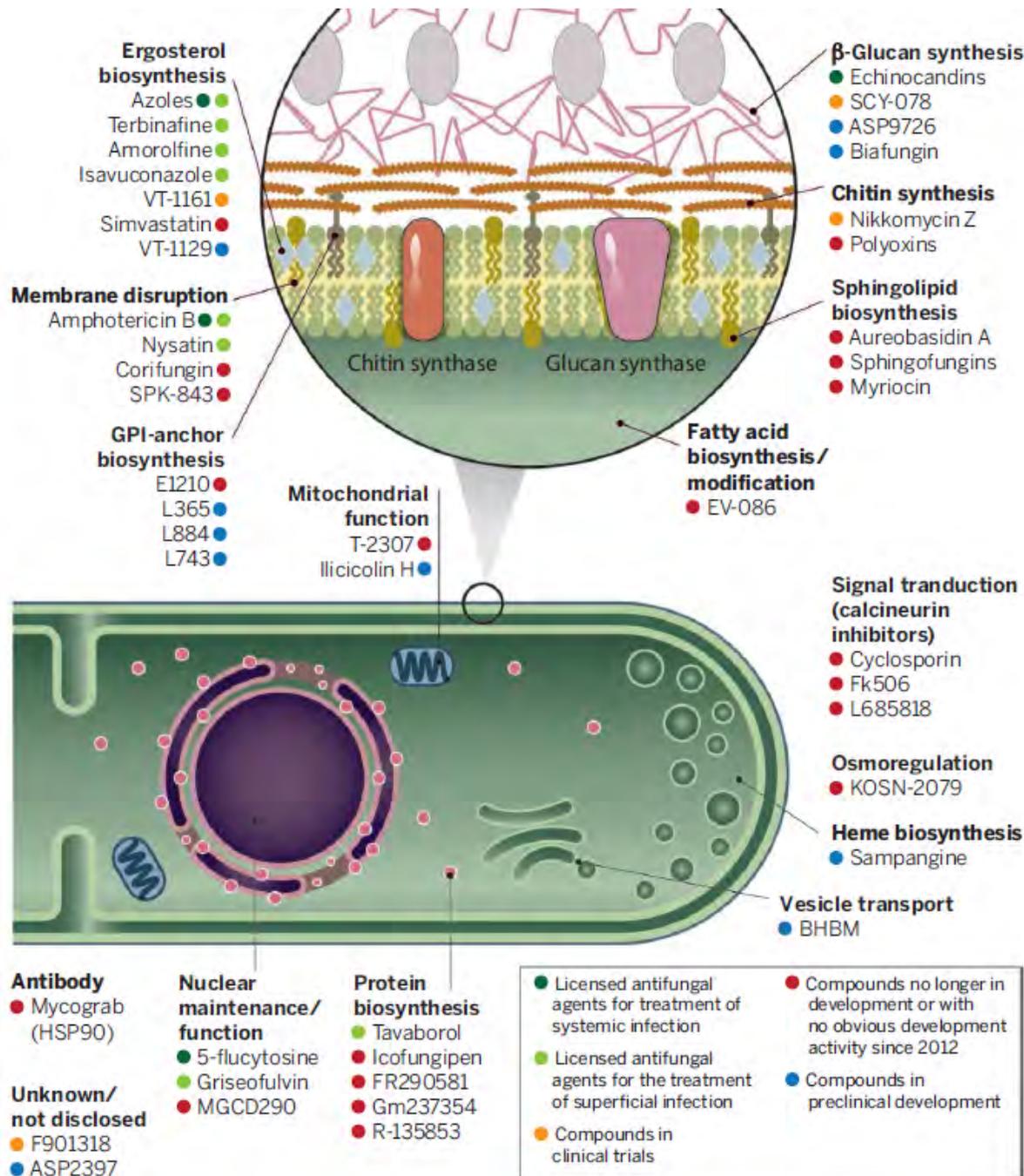
**Results.** Two hundred ninety-three episodes (313 isolates) of *C. glabrata* bloodstream infection were analyzed. Resistance to echinocandins increased from 4.9% to 12.3% and to FLC from 18% to 30% between 2001 and 2010, respectively. Among the 78 FLC resistant isolates, 14.1% were resistant to 1 or 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<br>Puis 50 mg/j (perf de 60 min dans soluté sans glucose) | Charge : 200 mg J1<br>Puis 100 mg/j (perf de 90 min dans 250 ml de salé ou glucosé) | 100 mg/j (max 200)<br>50 mg /j en prévention   |

# Comparaison des AMM des échinocandines

| DCI   | Caspofungine  | Anidulafungine                                 | Micafungine   |
|---|---|--|---|
| Spécialité  | CANCIDAS  | ECALTA   | MYCAMINE  |
| Candidose oesophagienne                           |   |  | OUI pour les patients ( $\geq 16$ ans) pour lesquels un traitement intraveineux est approprié   |
| Traitement des Candidoses invasives               | OUI chez les <b>adultes</b> , non neutropéniques et neutropéniques  | OUI chez les <b>adultes</b> non neutropéniques | OUI pour <b>tous les âges</b> (y compris nouveau-né)  |
| Traitement de l'aspergillose invasive             | OUI chez les <b>adultes réfractaires</b> (non amélioration après 7 jours) ou <b>intolérants</b> à l'ampho B et/ou l'itraconazole                    |  |   |
| Traitement empirique chez neutropéniques fébriles | <b>Traitement empirique</b> des infections fongiques présumées (notamment à Candida ou Aspergillus) chez les <b>adultes neutropéniques fébriles</b> |  |   |
| Prévention  |   |  | <b>Prévention des infections à Candida</b> chez les patients ( <b>tous âges</b> ) bénéficiant d'une <b>allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</b> ou chez qui une <b>neutropénie est attendue</b> (PNN < 500/ $\mu$ 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<sup>1,2</sup>, Lila Bouadma<sup>3</sup>, Elie Azoulay<sup>4</sup>, Maité Garrouste Orgeas<sup>5</sup>, Christophe Adrie<sup>6,7</sup>, Bertrand Souweine<sup>8</sup>, Carole Schwebel<sup>9</sup>, Danièle Maubon<sup>10,11</sup>, Rebecca Hamidfar-Roy<sup>9</sup>, Michael Darmon<sup>12</sup>, Michel Wolff<sup>3</sup>, Muriel Comet<sup>10,11</sup>, and Jean-François Timsit<sup>2,3</sup>

## 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

# Coûts journaliers des antifongiques\*

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

\* CHU Montpellier MàJ 13/02/2015