

Traitement des mucormycoses

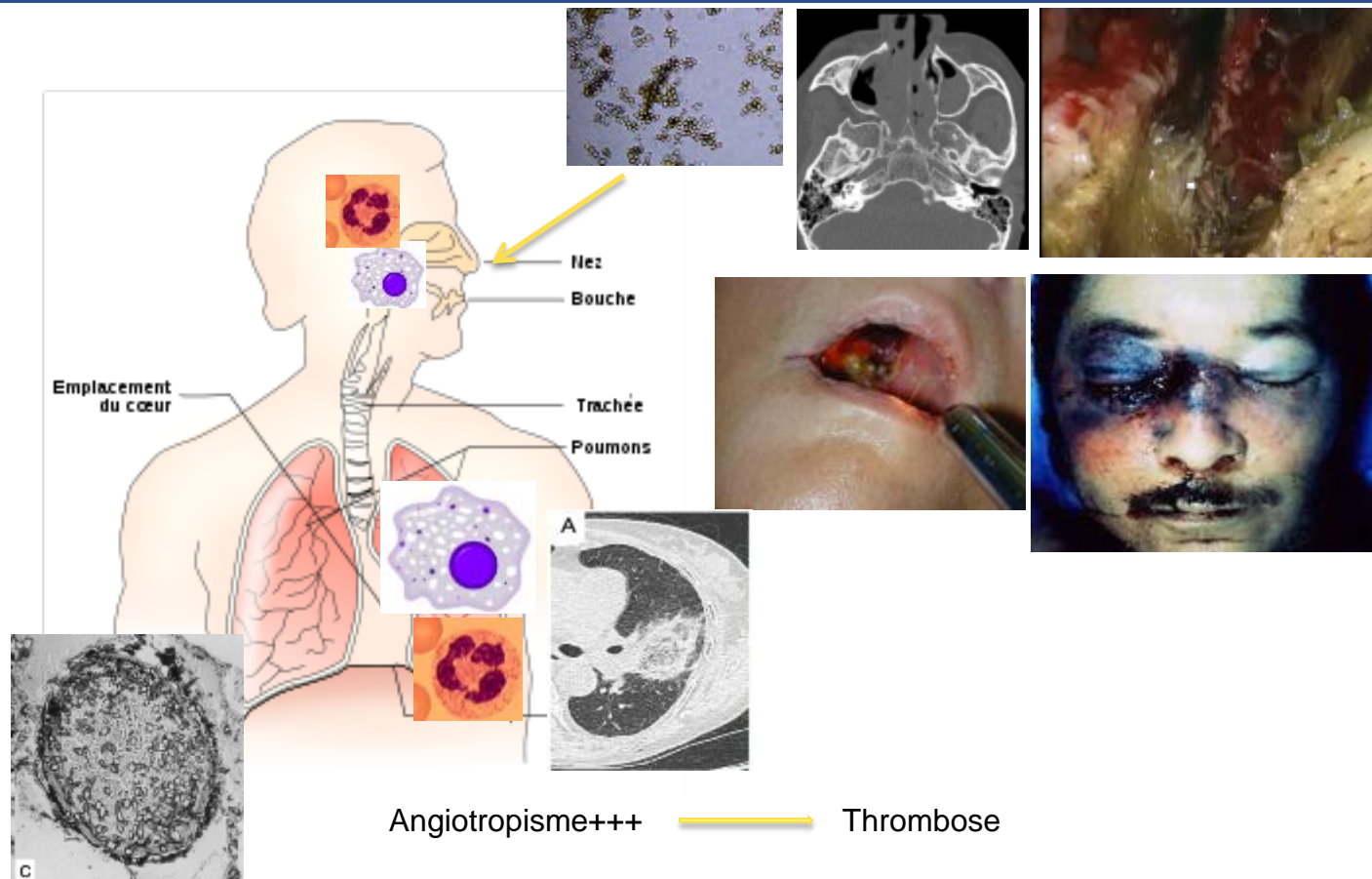
Fanny Lanternier

Université de Paris
SMIT Necker Enfants malades, AP-HP
Institut Pasteur
CNR des Mycoses Invasives
CNRS UMR2000

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2018

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles 2014-2017 : Gilead, MSD, Basilea**
- **Intérêts indirects :aucun**

Mucormycoses



Epidémiologie des mucormycoses en France



- **SPF/CNRMA**
 - Réseau de surveillance des infections fongiques en France
 - 25 centres 2012-2016
 - 199 mucormycoses
- **Facteurs de risque:**
 - Pathologie maligne (61%)
 - Diabète (9%)
 - Transplantation (9%)
 - Traumatisme/Brûlures (13%)

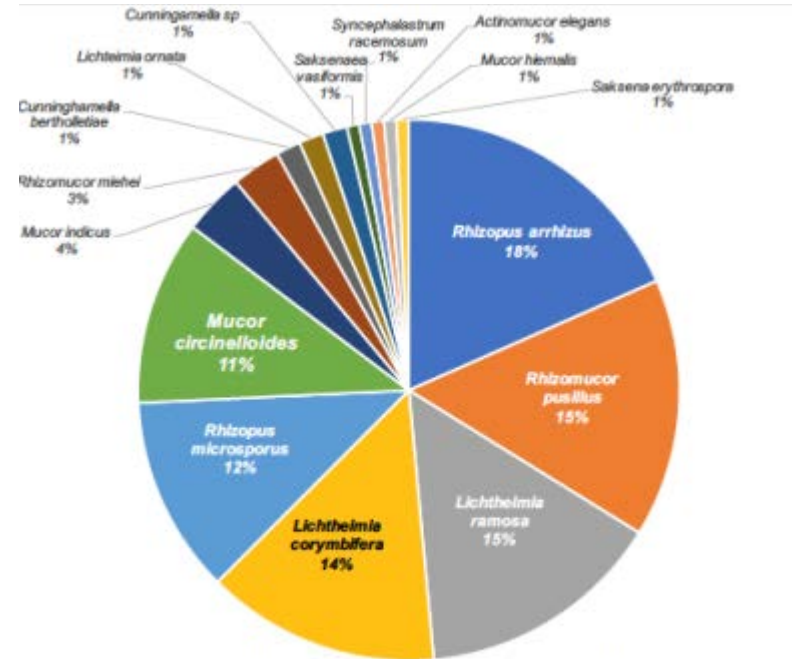
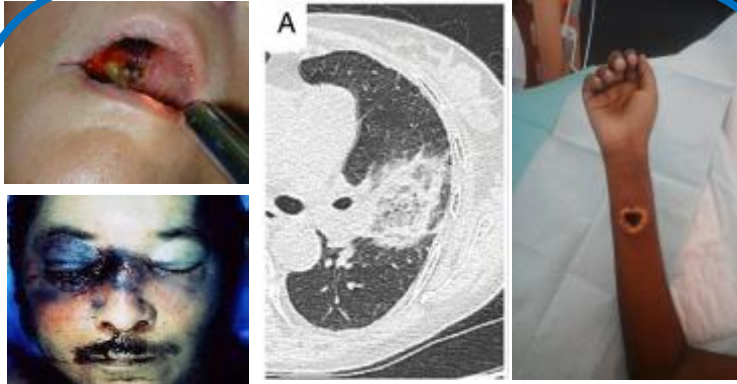


Figure 18 : Répartition des espèces de Mucorales
136 isolats analysés au CNRMA (RESSIF, 2012-2016)

Rapport 2017 CNRMA, unpublished data

Diagnostic précoce



Suspicion
clinique+imagerie+
endoscopie=
URGENCE

Vironneau P, CMI 2013
Legouge, CID, 2014
Bourcier J, Mycoses, 2017

Diagnostic précoce



Suspicion
clinique+imagerie+
endoscopie=
URGENCE

Vironneau P, CMI 2013
Legouge, CID, 2014
Bourcier J, Mycoses, 2017

Marqueurs sériques:

- ❖ Négativité Beta D glucane
- ❖ Négativité Ag Gm

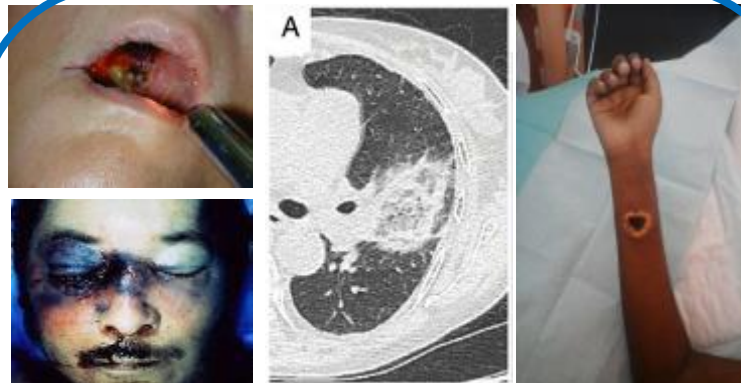
PCR Mucorales sur serum:

- ❖ *Mucor, Rhizopus, Lichteimia*
- ❖ 92% qPCR positive
- ❖ positive 9 jours avant diagnostic mycologique
- ❖ Survie à J84 plus élevée chez les patients avec qPCR négative
- ❖ Dépistage et suivi des patients brûlés

Million L, CMI, 2015

PHRC Modimucor
Legrand M, CID, 2017

Diagnostic précoce

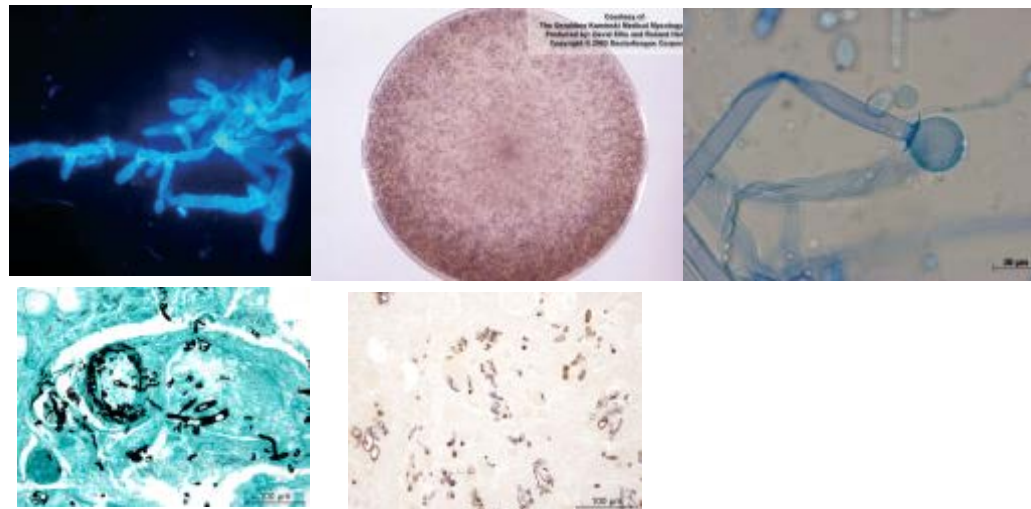


Suspicion
clinique+imagerie+
endoscopie=
URGENCE

Vironneau P, CMI 2013
Legouge, CID, 2014
Bourcier J, Mycoses, 2017



Prélèvement au site de l'infection



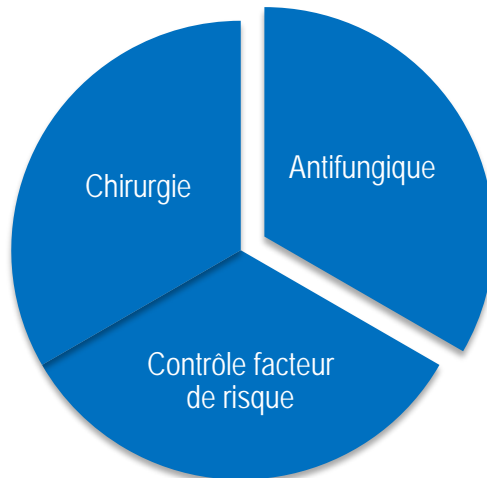
PCR Mucorales sur LBA
PCR sur tissu si présence de filaments

Urgence thérapeutique

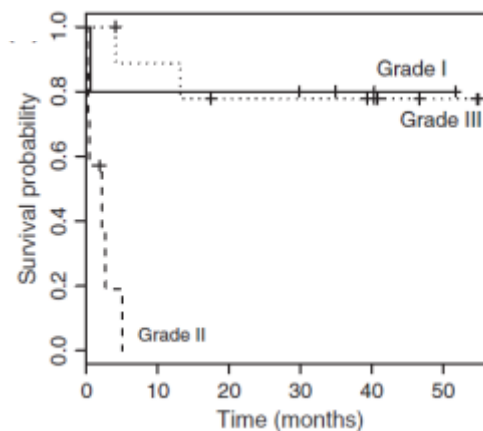
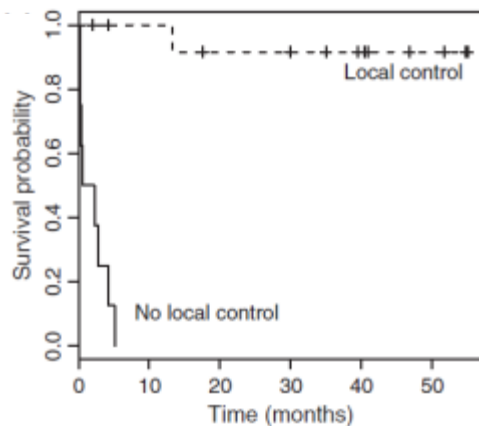


Diagnostic
précoce

Sévérité
Mortalité= 44% 3 mois



Chirurgie: localisation ORL



Grade	N (%)
I: Biopsy	5 (22)
II: Resection of necrosis	7 (32)
III: Extended surgery	10 (45)

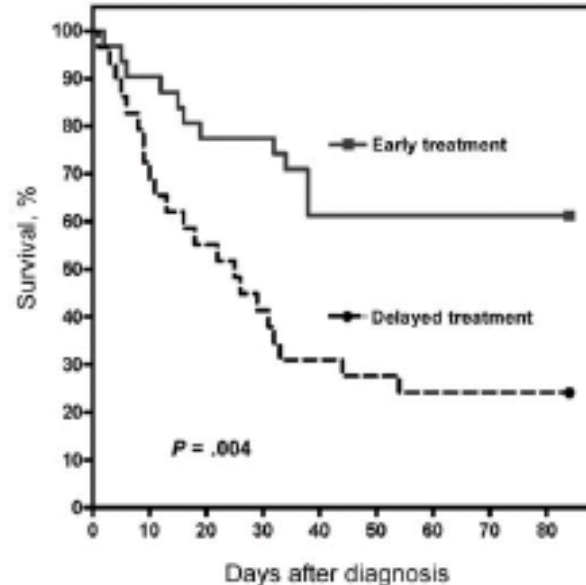
Chirurgie: localisation pulmonaire

Etude monocentrique, 92% LA

	Emergency surgery (n = 27)	Elective surgery (n = 23)	All patients (n = 50)
Peri-operative data			
Median time (d) between IFI and surgery (range)	7 (2-41) *	35 (4-113) *	15 (2-113)
Unknown evaluation of haematological response before surgery	15 (56%) *	2 (9%) *	17 (34%)
Single fungal lesion on CT at time of surgery	9 (33%) *	17 (74%) *	26 (52%)
- in case of PM	5/5	6/7	11/12 (92%)
- in case of IPA or other IFI	4/22 *	11/16 *	15/38 (39%)
Persistent neutropenia (PMN<0.5G/l) at time of surgery	13 (48%) *	2 (9%) *	15 (30%)
Platelets transfusions during operative procedure	21 (78%) *	6 (26%) *	27 (54%)
Surgical procedures			
Lobectomy	26 (96%) *	14 (61%) *	40 (80%)
Wedge resection or Segmentectomy	1 (4%) *	9 (31%) *	10 (20%)
Assisted video-thoracoscopy	0 (0%) *	5 (22%) *	5 (10%)
Post-operative data			
Patients requiring intensive care unit (ICU)	16 (59%) *	7 (30%) *	23 (46%)
- median time (d) in ICU (range)	1 (0.5-30)	1 (1-2)	1 (0.5-30)
Median time (d) to hospital discharge post surgery	11 (6-30) *	7 (1-20) *	8 (1-30)
Level of confidence of IFI diagnosis after surgery**			
Proven IPA	21 (78%)	15 (66%)	36 (72%)
Proven PM	5 (18%)	7 (30%)	12 (24%)
Proven IFI due to <i>T. longibrachiatum</i>	1 (4%)	-	1 (2%)
Probable IPA	-	1 (4%)	1 (2%)

Traitement précoce

- **Retrospective monocentric study**
- **1989-2006**
- **N=70, hématology, initial mucormycosis t**
 - AmBd: n=12
 - Lipidic formulation: n=58
- **Mortality:**
 - Early treatment(<7d after first signs): 35
 - Late tt: 67%



Prise en charge?

- 69 ans
- 2 mois d'une transplantation rénale
- Fièvre, toux, hémoptysie
- Bilobectomie: filaments évocateurs de Mucorales à l'examen direct+++

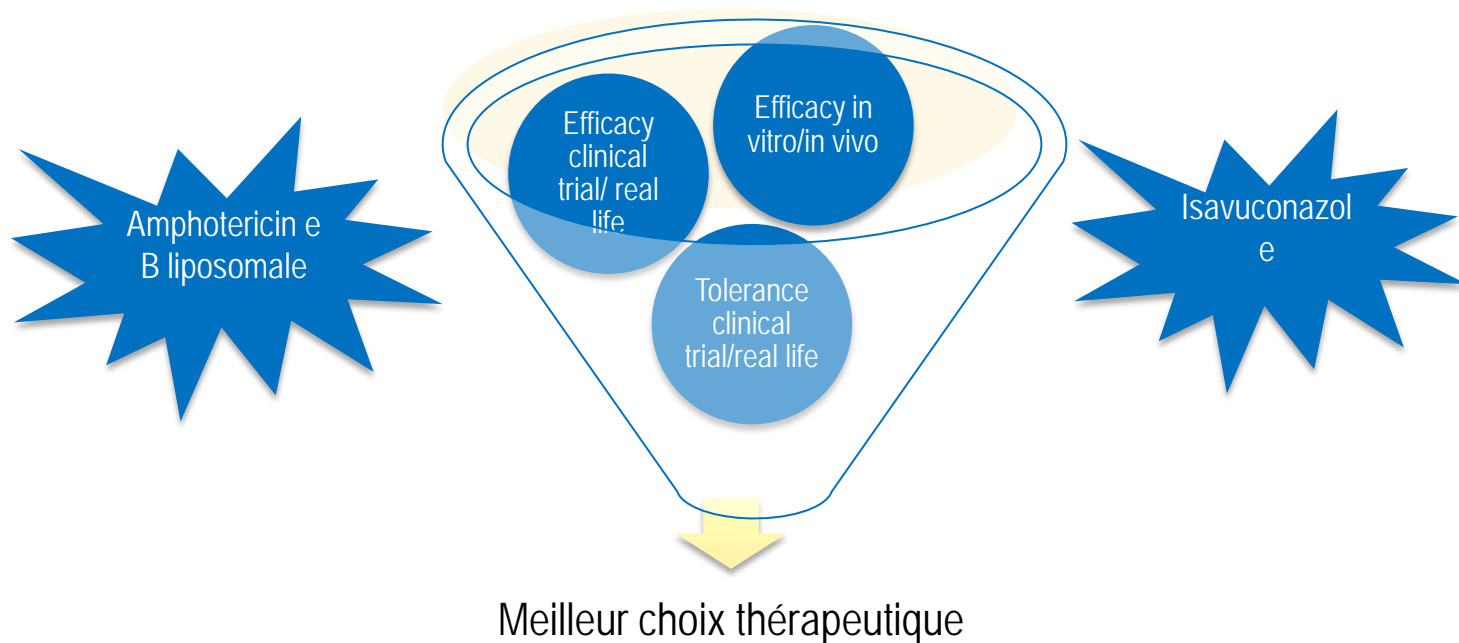


Quel traitement débutez vous?

- Posaconazole
- Isavuconazole
- Amphotéricine B liposomale



Quel traitement de première ligne



Mucorales et sensibilité aux antifongiques



Tableau 7 : Profil de sensibilité des champignons filamenteux aux antifongiques (mise à jour 06/03/2017)

Espèce (nombre d'isolats testés)	Valeurs des CMI50 / CMI90 (µg/ml) pour les antifongiques*						
	AMB	Itra	Vori	Posa	Caspo	Mica	Terbi
Mucorales							
<i>Lichtheimia corymbifera</i> (n=57)	0.5/0.5	1/≥8	≥8/≥8	0.5/1	≥8/≥8	≥8/≥8	0.5/1
<i>Lichtheimia ramosa</i> (n=61)	0.12/0.25	2/≥8	≥8/≥8	0.5/1	≥8/≥8	≥8/≥8	1/2
<i>Lichtheimia ornata</i> (n=7)	0.25/-	0.5/-	≥8/-	0.5/-	≥8/-	≥8/-	0.5/-
<i>Rhizopus arrhizus</i> (n=75)	0.12/0.25	0.5/4	8/≥8	0.25/1	≥8/≥8	≥8/≥8	≥8/≥8
<i>Rhizopus microsporus</i> (n=47)	0.06/0.12	1/≥8	8/≥8	0.5/1	≥8/≥8	≥8/≥8	0.5/1
<i>Rhizomucor pusillus</i> (n=51)	0.06/0.12	0.5/1	≥8/≥8	0.25/0.5	≥8/≥8	≥8/≥8	0.25/0.5
<i>Rhizomucor miehei</i> (n=8)	0.03/-	0.03/-	2/-	0.06/-	≥8/-	2/-	0.25/-
<i>Mucor circinelloides</i> (n=55)	0.03/0.12	≥8/≥8	≥8/≥8	1/≥8	≥8/≥8	≥8/≥8	≥8/≥8
<i>Mucor indicus</i> (n=14)	0.06/0.12	≥8/≥8	≥8/≥8	1/2	≥8/≥8	≥8/≥8	≥8/≥8
<i>Mucor</i> spp. (n=8)	0.03/-	≥8/-	≥8/-	2/-	≥8/-	≥8/-	≥8/-
<i>Cunninghamella bertholletiae</i> (n=10)	0.25/1	1/≥8	≥8/≥8	0.5/1	≥8/-	≥8/≥8	0.12/0.25
<i>Saksenaia vasiformis</i> complex (n=5)	8/-	0.25/-	8/-	0.12/-	≥8/-	≥8/-	0.25/-

Mucorales et sensibilité aux antifongiques



Tableau 9 : Profil de sensibilité à 4 antifongiques azolés, dont l'isavuconazole, des champignons filamenteux pour les espèces pour lesquelles au moins 5 isolats ont été testés depuis janvier 2015 (technique EUCAST, mise à jour 06/03/2017)

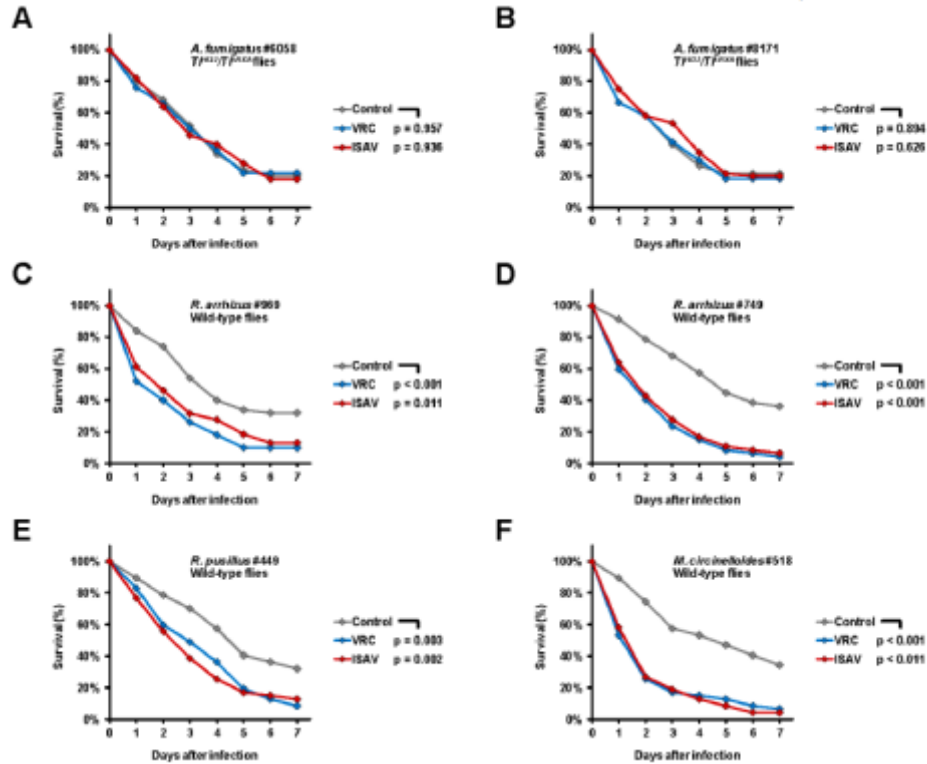
Espèce (nbre d'isolats)	CMI50/CMI90 pour les azolés			
	Posaconazole	Itraconazole	Voriconazole	Isavuconazole
<i>Lichtheimia corymbifera</i> (n=13)	0.5/0.5	1/≥8	≥8/≥8	4/≥8
<i>Lichtheimia ramosa</i> (n=11)	0.5/0.5	2/≥8	≥8/≥8	≥8/≥8
<i>Mucor circinelloides</i> (n=22)	1/≥8	≥8/≥8	≥8/≥8	≥8/≥8
<i>Mucor indicus</i> (n=11)	1/2	≥8/≥8	≥8/≥8	≥8/≥8
<i>Rhizopus arrhizus</i> (n=16)	0.25/1	2/≥8	≥8/≥8	2/≥8
<i>Rhizopus microsporus</i> (n=12)	0.5/1	2/≥8	≥8/≥8	2/4
<i>Rhizomucor pusillus</i> (n=7)	0.25/-	0.5/-	≥8/-	4/-

Pre-Exposure to Iavuconazole Increases the Virulence of Mucorales
but not *Aspergillus fumigatus* in a *Drosophila melanogaster* Infection
Model

Running Title: Iavuconazole-associated hyper-virulence in *Drosophila*

Sebastian Wurster¹, Russell E. Lewis², Nathaniel D. Albert¹, Dimitrios P. Kontoyiannis^{1*}

AAC, 2018



Forte posologie d'amphotéricine B liposomale (10mg/kg/j): essai AmBizygo

	Herbrecht, W4 or EOT if before (n=33) ^a	Segal, W4 or EOT if before (n=32) ^b	Herbrecht, W12 (n=31) ^c	Segal, W12 (n=31) ^c
Favourable response	12/33 (36%)	10/32 (31%)	14/31 (45%)	15/31 (48%)
partial response	6/33 (18%)	4/32 (13%)	4/31 (13%)	6/31 (19%)
complete response	6/33 (18%)	6/32 (19%)	10/31 (32%)	9/31 (29%)
Failure	21/33 (64%)	22/32 (69%)	17/31 (55%)	16/31 (52%)
stable	4/33 (12%)	7/32 (22%)	2/31 (6%)	1/31 (3%)
failure without death	10/33 (30%)	8/32 (25%)	2/31 (6%)	2/31 (6%)
death ^d	7/34 (21%)	7/34 (21%)	13/34 (38%)	13/34 (38%)
related to mucormycosis	5/34 (15%)		9/34 (26%)	
not related to mucormycosis	2/34 (6%)		4/34 (12%)	

L-AmB: liposomal amphotericin B
EOT: end of treatment.

Doublement créatinine: 40%

Isavuconazole

Etude Vital

Etude ouverte
internationale

Isavuconazole dans le
traitement de la
mucormycose

Objectif primaire: réponse
à J42

	Primary treatment group (N=21)
DRC-assessed overall response at day 42	
Complete response	0
Partial response	3 (14%)
Stable disease	9 (43%)
Progression of disease	1 (5%)
Death	7 (33%)
Missing data	1 (5%)
DRC-assessed overall response at day 84	
Complete response	1 (5%)
Partial response	1 (5%)
Stable disease	9 (43%)
Progression of disease	0
Death	9 (43%)
Missing	1 (5%)

Essais Vital et AmBizygo

	Vital study 1st line Isavuconazole N=21	AmBizygo study L AmB high dose N=33
Surgery	43%	71%
W4 response		31%
Partial response		13%
Complete response		19%
Death		21%
W6 /D42 response	14%	
Partial response	14%	
Complete response	0	
Stable	43%	
Death	33%	
W12 / D84 response	10%	48%
Partial response	5%	19%
Complete response	5%	29%
Stable	43%	6%
Death	43%	38%

Posaconazole

- Pas d'étude en première ligne
- Comprimés:
 - Indépendant de la prise alimentaire
 - Une prise par jour
 - 300mg/j
 - Comparaison 300mg comprimé vs 400mg X 2/j solution:
 - Solution 748 ng/ml; comprimé, 1,910 ng/ml; $P < 0.01$
- IV:
 - Sur voie centrale

Quel suivi?

Table 2 Comparison of initial and follow-up CT findings of patients with pulmonary mucormycosis

Parameters	Initial CT	Final follow-up CT	P-value
Patterns			
Consolidation	11 (55)	5 (33)	0.687
With halo	11 (55)	4 (27)	
Nodule/mass	7 (35)	0 (0)	0.031
With halo	7 (35)	-	
Reversed halo sign	2 (10)	3 (20)	0.625
Central necrosis	3 (15)	6 (40)	0.289
Air-crescent sign	0 (0)	3 (20)	0.063
Multiplicity			0.125
Single	13 (65)	6 (40)	
Multiple	7 (35)	8 (53)	
Hilar/mediastinal LN	3 (15)	2 (13)	1.000
Pleural effusion	11 (55)	9 (60)	0.625
Pericardial effusion	7 (35)	4 (27)	1.000

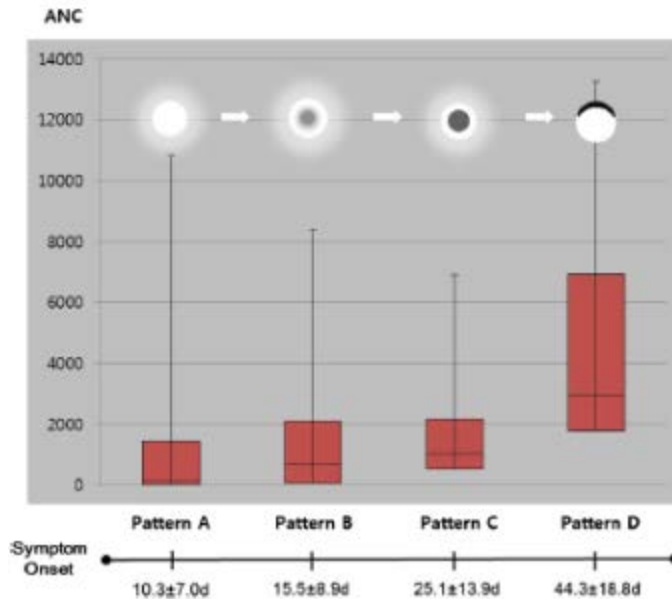
Eur Radiol (2018) 28:788–795
DOI 10.1007/s00330-017-5007-5



CHEST

Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings




Bo Da Nam¹ · Tae Jung Kim¹ · Kyung Soo Lee¹ · Tae Sung Kim¹ · Joungho Han² · Myung Jin C



Quel suivi?

- **Réévaluation:**
 - Peau: clinique, biopsies
 - Poumon: imagerie, endoscopie
 - ORL: clinico-radiologique/endoscopique/chirurgical
 - Négativation de la PCR sérique
- **Prendre en compte:**
 - Evolution du statut immunitaire: variation PNN

De retour à Mr M, transplanté rénal

- **Réévaluation à 2 semaines:**
 - Séquelles radiologiques de la chirurgie
 - Arrêt du Cellcept
 - Négativation de la PCR sérique
- **Quel attitude thérapeutique?**
 - Poursuite amphotéricine B liposomale 
 - Isavuconazole 
 - Posaconazole 



Conclusion

Mucormycosis suspicion

Urgence diagnostique

- PCR serum
- Prélèvement au site de l'infection

Urgence thérapeutique:

- Chirurgie
- Antifongique:
 - Amphotéricine B liposomale $\geq 5\text{mg/kg}$
 - Isavuconazole si mauvaise tolérance

Quand retrocéder?

- Negatvation PCR
- Stabilisatio radio clinjue

Avec quel antifongique?

- Isavuconazole
- Posaconazole

Remerciements

- Réseau RESSIF
- CCNRMA
- Mycoses study group
- CNRMA: Françoise Dromer, Dea Garcia-Hermoso, Olivier Lortholary, Stéphane Bretagne, Gregory Jouvion, Fabrice Chretien, Alexandre Alanio
- Service de maladies infectieuses: Hôpital Necker, Olivier Lortholary, mycologie: Dr Bougnoux, hématologie, transplantation hépatique