



Infections fongiques invasives : quelle place pour les associations antifongiques ?



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : COSTE Anne
- **Titre** : IFI : quelle place pour les associations antifongiques ?

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Introduction

❖ Intérêts principaux potentiels :

- Effet synergique
- Diminuer la toxicité en diminuant les posologies (AmB)
- Diffusion (SNC)
- Élargir le spectre d'un traitement empirique

❖ Etudes :

- In vitro (FICI, Time-Kill, Bliss, etc)
- In vivo (mortalité, charge fongique)
- Etudes cliniques

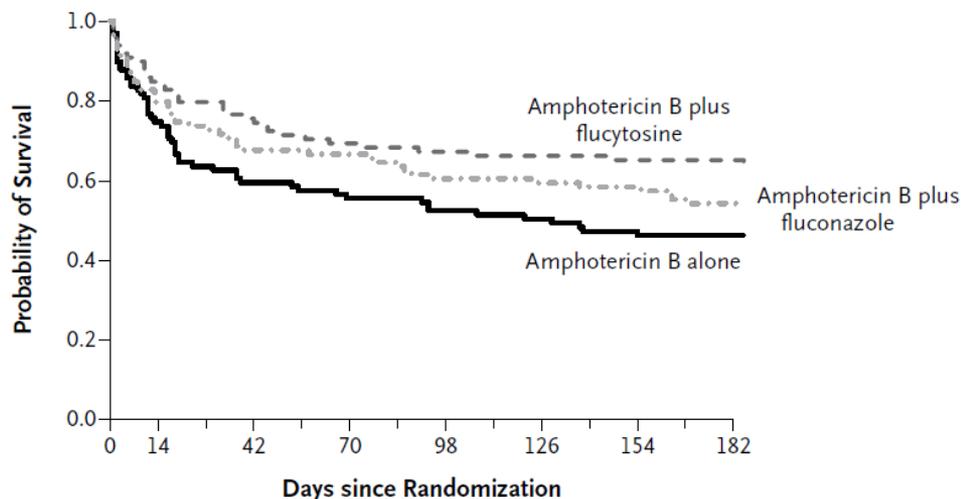
Cryptococcose neuroméningée

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis

Jeremy N. Day, M.D., Ph.D., Tran T.H. Chau, M.D., Ph.D., Marcel Wolbers, Ph.D.,

- Essai randomisé à trois bras
- 299 PVVIH
- Mortalité AmB + 5FC vs AmB:
 - J70 : 30 vs 44, HR=0,61 (p=0,04)
 - Clairance LCR supérieure
- Schéma actuellement recommandé (CNS 2024, EACS 2024)



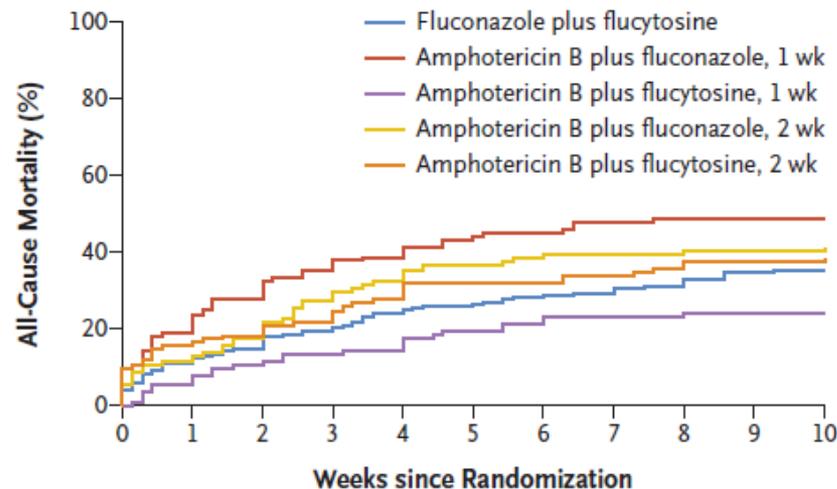
Cryptococcose neuroméningée

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa

S.F. Molloy, C. Kanyama, R.S. Heyderman, A. Loyse, C. Kouanfack, D. Chanda,

- Essai randomisé à 5 bras
- 5FC+FCZ vs AmB+5FC 14j:
 - Mortalité à 10s : 35,1% vs 38,3%
 - HR=0,87 (p<0,05 non-infériorité)
 - Moindre clairance du LCR



Cryptococcose neuroméningée : AMBITION

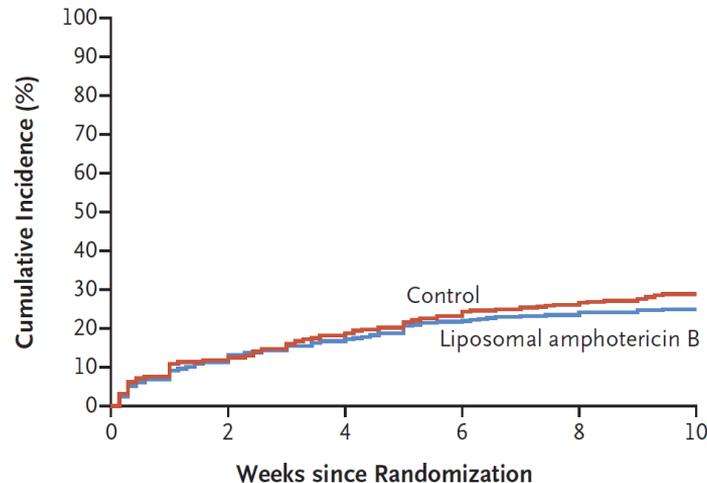
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis

J.N. Jarvis, D.S. Lawrence, D.B. Meya, E. Kagimu, J. Kasibante, E. Mpoza, M.K. Rutakingirwa, K. Ssebambulidde,

- Essai de non-infériorité 814 PVMH :
 - L-AmB 10mg/kg à J1 + 5FC + FCZ pdt 14j
 - AmB 1mg/kg + 5FC pdt 7 jours puis FCZ pdt 7j
- Mortalité à 10s : 25% vs 29% ($p < 0,001$ non-inf)
 - Clairance du LCR similaire
 - Moins d'effets indésirables
 - Analyse ajustée (supériorité) : -5,7% [-11,4 - -0,04]

All-Cause Mortality at Wk 10



❖ Efficacité confirmée par étude observationnelle

Cryptococcose neuroméningée : synthèse

| Association | Contrôle | Essai randomisé : mortalité | Essai randomisé : critère intermédiaire |
|----------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
| AmB + 5FC | AmB + FCZ AmB seule | Supériorité Supériorité | Supériorité Supériorité |
| 5FC + FCZ | AmB + 5FC | Equivalence | Infériorité |
| L-AmB monodose + 5FC + FCZ | AmB + 5FC | Equivalence | Equivalence |

❖ Zones d'ombres : cryptococcose neuroméningée non-VIH

Aspergillose invasive : L-AmB + CAS

Liposomal Amphotericin B in Combination With Caspofungin for Invasive Aspergillosis in Patients With Hematologic Malignancies

A Randomized Pilot Study (CombiStrat Trial)

Denis Caillot, MD¹
Anne Thiébaud, MD²
Raoul Herbrecht, MD³

- Essai randomisé
- L-AmB 3 mg/kg + CAS vs L-AmB 10 mg/kg
- 30p HM
- Réponse en fin de traitement : 67% vs 27%, p=0,028

Efficacy of Antifungal Treatment (Modified Intend-to-treat Population)

| Parameter | No. of patients (%) | |
|-----------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| | High-dose monotherapy group (n=15) | Combination group (n=15) |
| Overall treatment response at EOT | | |
| Favorable | 4 (27) | 10 (67)* |
| Complete response | 0 | 0 |
| Partial response | 4 | 10 |
| Unfavorable | 11 (73) | 5 (33) |
| Stable response | 6 | 4 |
| Failure | 4 | 1 |
| Missing value | 1 | 0 |
| Time to favorable treatment response, d | 4 | 10 |
| Mean ± SD | 14 ± 0.8 | 19.3 ± 9.3 |
| Median [range] | 14 [13–15] | 14 [10–38] |
| Survival at EOT | 14 (93) | 15 (100) |
| Survival at Wk 12 | 12 (80) [†] | 15 (100) |

EOT indicates end of treatment; SD, standard deviation.

* P = .028 (favorable response high-dose monotherapy group vs combination group; chi-square test).

Aspergillose invasive : VCZ + CAS en sauvetage

Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis

Kieren A. Marr,^{1,2} Michael Boeckh,^{1,2} Rachel A. Carter,¹ Hyung Woo Kim,¹ and Lawrence Corey^{1,2}

- Etude rétrospective
- VCZ + CAS vs VCZ seul
- 41p HCST ou HM en échec de traitement par AmB
- Mortalité à 3 mois moindre si bithérapie : HR=0,28, p=0,01

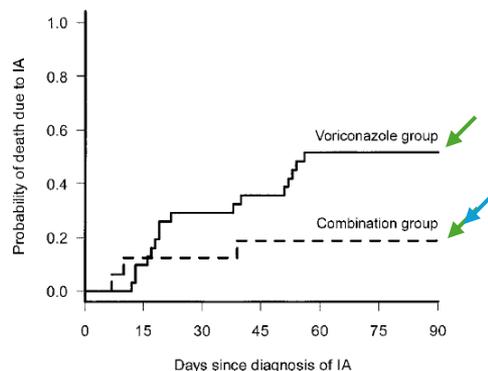


Table 3. Risk of death in patients with invasive aspergillosis receiving salvage therapy with either voriconazole alone or a combination of voriconazole and caspofungin, according to multivariate Cox regression models.

| Cox regression, variable | HR (95% CI) | P |
|-------------------------------|------------------|------|
| Antifungal therapy received | | |
| Voriconazole | 1.0 | .011 |
| Combination | 0.28 (0.10–0.92) | |
| Receipt of transplant | | |
| Yes | 1.0 | .061 |
| No | 3.2 (1.0–10) | |
| Conditioning therapy received | | |
| Myeloablative | 1.0 | .12 |
| Nonmyeloablative | 0.36 (0.08–1.6) | |

Aspergillose invasive : VCZ + anidulafungine

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

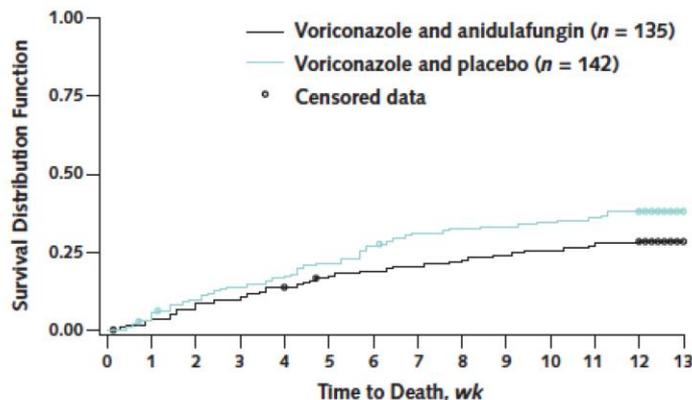
Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis

A Randomized Trial

Kieren A. Marr, MD; Haran T. Schiamm, MD; Raoul Herbrecht, MD; Scott T. Rottinghaus, MD; Eric J. Bow, MD, MSc; Oliver A. Cornely, MD; Werner J. Heinz, MD; Shyla Jagannatha, PhD; Liang Piu Koh, MBBS; Dimitrios P. Kontoyiannis, MD; Dong-Gun Lee, MD; Marcio Nucci, MD; Peter G. Pappas, MD; Monica A. Slavin, MD; Flavio Queiroz-Telles, MD, PhD; Dominik Selleslag, MD; Thomas J. Walsh, MD; John R. Wingard, MD; and Johan A. Maertens, MD, PhD

- Etude randomisée
- VCZ + anidulafungine vs VCZ seul
- 277p (HM ou HSCT)
- Mortalité à 6S :
 - Bithérapie 19,3% vs monothérapie 27,5% ($p=0,087$)
 - Sous-groupe avec GM positif : $p<0.05$

Figure 2. Cumulative incidence of death in the modified intention-to-treat population.



Log-rank, $P = 0.086$.

Aspergillose invasive :

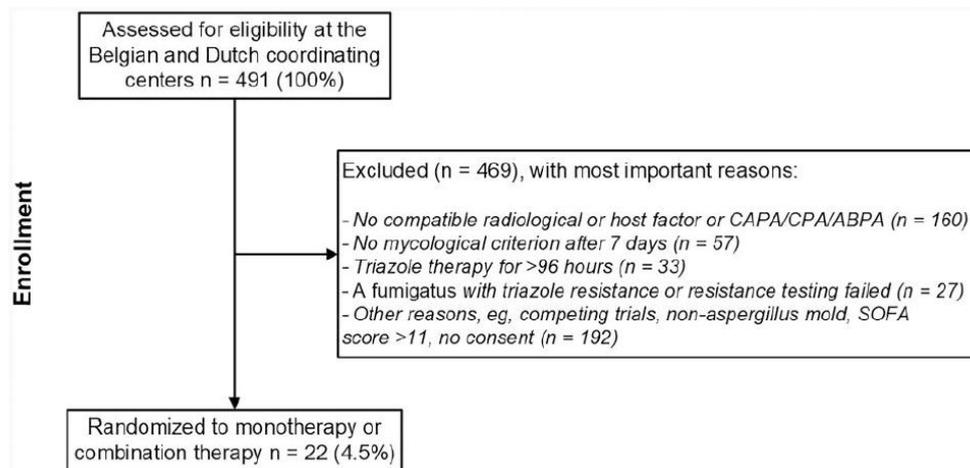
Superiority Trials in Invasive Aspergillosis: A Harsh Reality Check With the IA-DUET (HOVON502) Trial

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Hanne Lamberink,^{1,a} Sammy Huygens,^{1,2,a} Robina Aerts,^{3,4,a} Katrien Lagrou,^{4,5}

- Essai randomisé azolé + anidulafungine vs azolé seul
- Arrêt prématuré pour difficultés d'inclusion
 - <5% screenés éligibles
 - Conflit avec autres études
 - Mortalité faible (attribuable 13%)
 - SWAB guidelines



Aspergillus résistant aux azolés

Efficacy and pharmacodynamics of voriconazole combined with anidulafungin in azole-resistant invasive aspergillosis

Seyedmojtaba Seyedmousavi^{1,2}, Roger J. M. Brüggemann^{2,3}, Willem J. G. Melchers^{1,2}, Antonius J. M. M. Rijs^{1,2}, Paul E. Verweij^{1,2} and Johan W. Mouton^{1,2*}

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

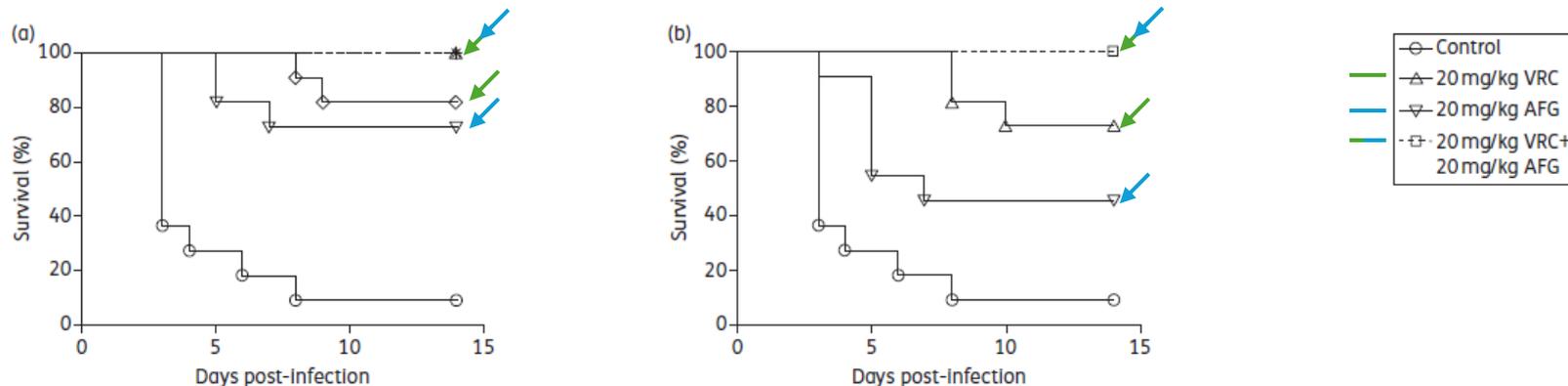


Figure 1. Efficacy of 10 and 20 mg/kg voriconazole and anidulafungin monotherapy versus voriconazole+anidulafungin combination therapy against (a) voriconazole-susceptible and (b) voriconazole-resistant *A. fumigatus* isolates. Survival is increased following combination therapy compared with single-drug therapy. AFG, anidulafungin; VRC, voriconazole.

- Modèle murin
- Synergie chez Asp sensible, additivité (sans synergie) chez Asp résistant

AI : Recommendations

❖ Pas d'indication à une association en première ligne

❖ IA réfractaire :

- ESCMID-ECMM-ERS 2018 :

Table 37

Antifungal drugs in refractory disease

| Population | Intention | Intervention | SoR | QoE | Comment |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Haematological patients with refractory IA | Achieve complete or partial response, or stable disease, improve survival | Switch to another drug class Any combination | A C | III III | No prospective study demonstrated superiority of combination therapy over monotherapy |

- IDSA : associations d'antifongiques (soit ajout d'une autre classe, soit switch complet)
- ECIL-6 : NA

AI : Recommendations

❖ Résistance documentée aux azolés (ESCMID) :

Table 20

Optimal therapy in documented azole-resistance

| Population | Intention | Intervention | SoR | QoE | Comment |
|-----------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isolate with voriconazole MIC = 2 mg/mL | To cure IA | Voriconazole + echinocandin combination therapy or L-AmB monotherapy for IA (as well as for CPA) | A | III | The probability of voriconazole treatment failure may be higher than in voriconazole MIC <2 |
| Isolate with voriconazole MIC >2 mg/mL | To cure IA | L-AmB | A | II _u | Posaconazole not licensed for primary treatment Patients with contra-indications to AmB and other azoles |
| | | AmB lipid complex | C | III | |
| | | Voriconazole & anidulafungin | B | III | |
| | | Posaconazole & caspofungin | C | III | |
| | | Caspofungin or micafungin | C | III | |

- Essai en cours NCT05101187 : olorofim vs L-AmB
 - IA réfractaire aux azolés, ou intolérance
 - Débutée en 2022

AI : synthèse

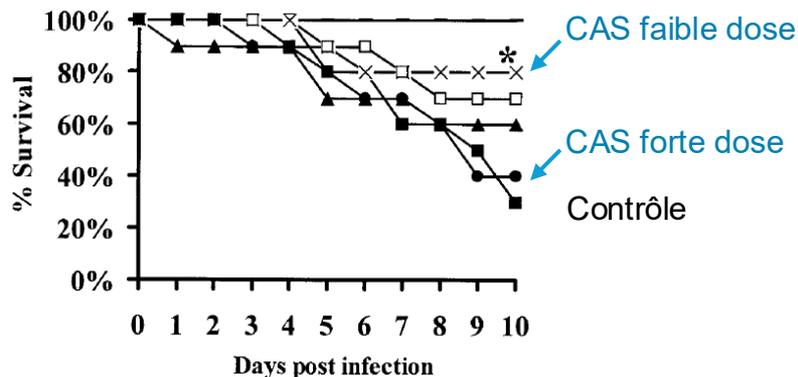
| Association | Contrôle | Essai randomisé : mortalité | Etudes rétrospectives | Etudes animales |
|-------------|----------|------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|
| L-AmB + CAS | L-AmB | Supériorité | | |
| VCZ + CAS | VCZ | Equivalence (supériorité en sous-groupe) | Supériorité (patients en échec AmB) | Synergie chez VCZ-S, additivité chez VCZ-R |

❖ Essai randomisé arrêté prématurément pour difficultés d'inclusion

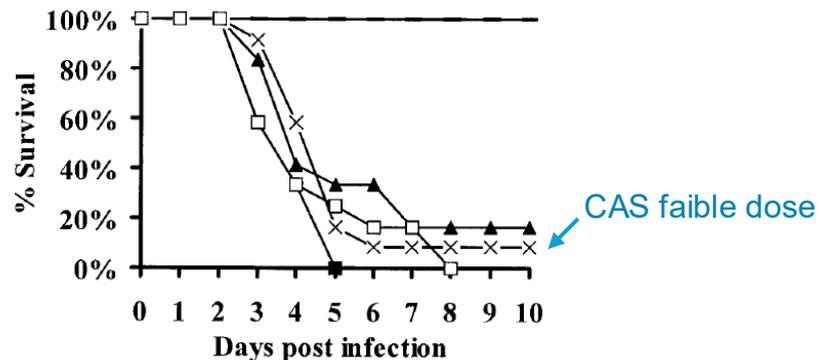
Mucormycoses : CAS ?

❖ Modèle murin acidocétose (*R. arrhizus*) :

Faible charge fongique :



Forte charge fongique :

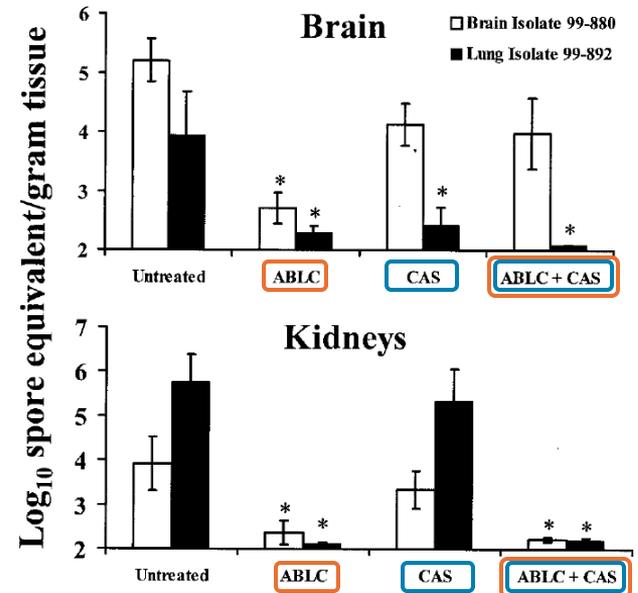
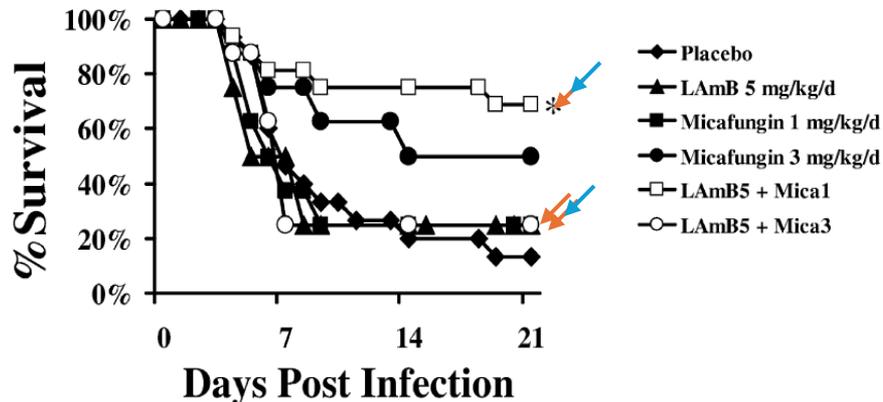


- 1→3 β D glucan synthase très faiblement exprimé chez les Mucorales
- Gène codant retrouvé chez *R. arrhizus*
- Eagle effect

Mucormycoses : AmB + CAS

❖ Modèle murin acidocétose (*R. arrhizus*) :

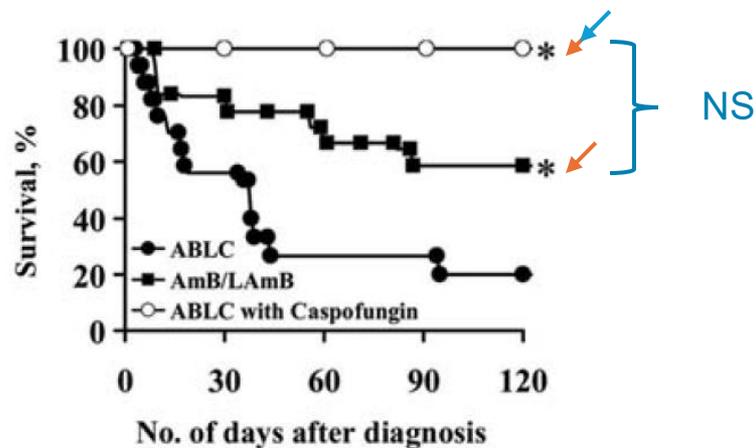
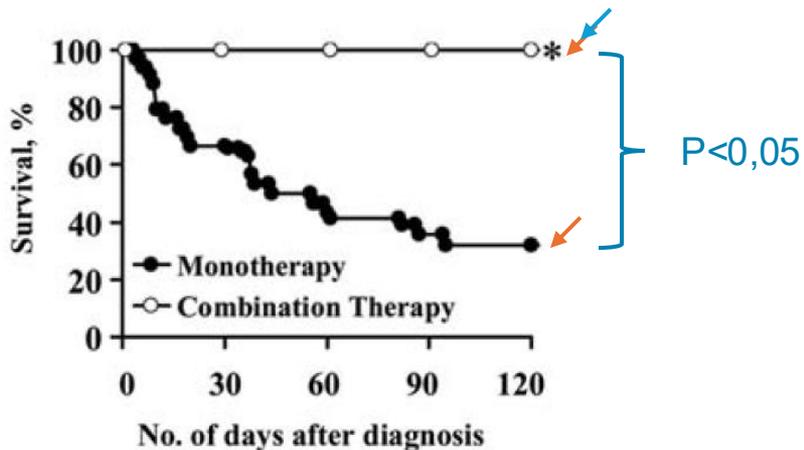
- Meilleure survie chez 1 souche /2
- Pas de diminution de la charge fongique
- Inhibition de l'effet à fortes doses



Mucormycose : AmB + CAS

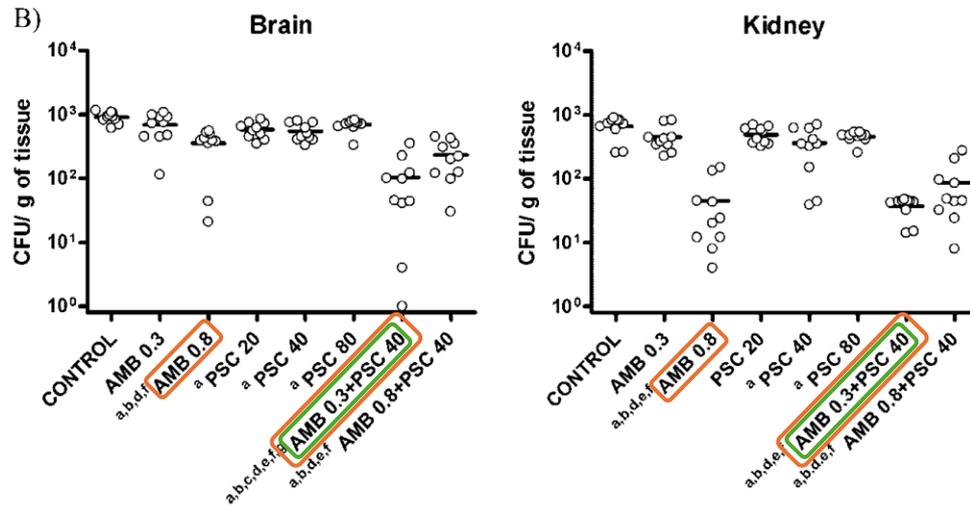
❖ Etude rétrospective

- 41p avec ROCM opérés (83% diabétiques)
- Mortalité J30 (multivariée) : association CAS+ABLC seule variable significative (n=4)



Mucormycoses : AmB + PSC

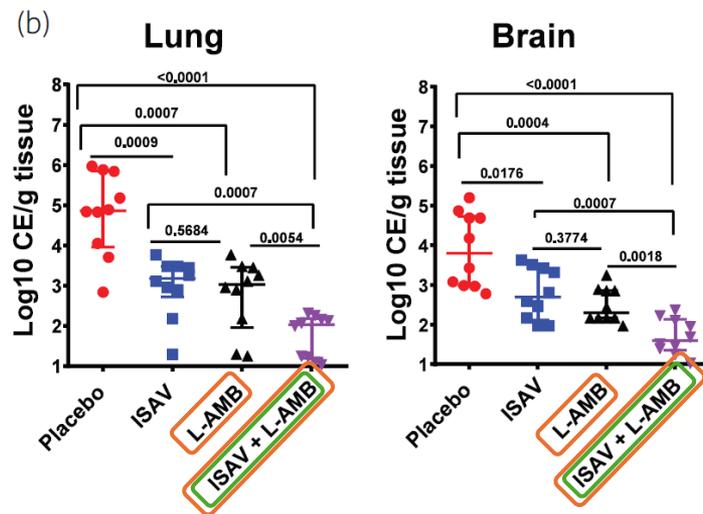
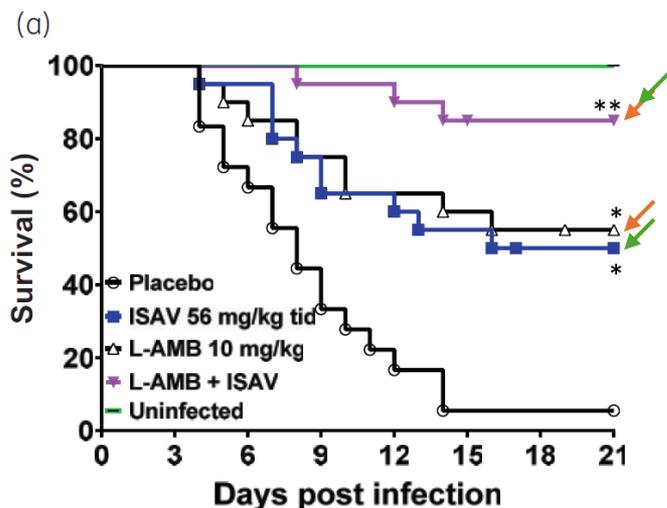
❖ Modèle murin neutropénique (*R. arrhizus*) :



- Survie et charge fongique rénale ~ entre PSC+Amb 0,3mg/kg et AmB 0,8mg/kg
- Charge fongique cérébrale moindre

Mucormycoses : L-AmB + ISA

❖ Modèle murin neutropénique (*R. arrizus* et *M. circinelloides*)



- Meilleur survie et moindre charge fongique (cerveau et poumon)

Mucormycoses : L-AmB et azolés

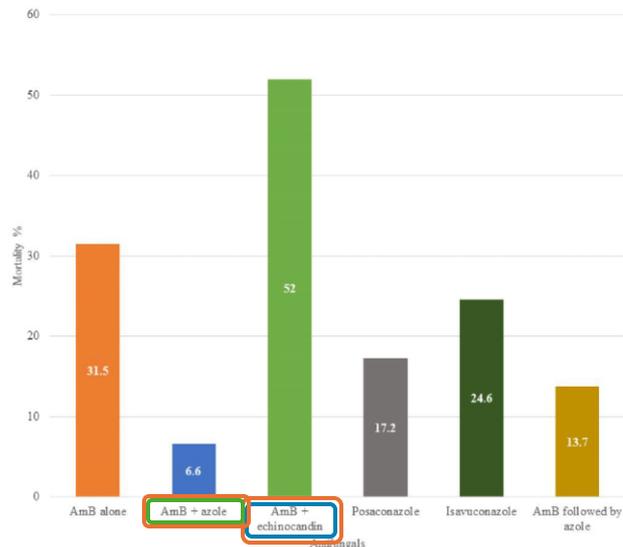
A Systematic Review of the Therapeutic Outcome of Mucormycosis

Open Forum Infectious Diseases

L. Shamithra M. Siger^a and David W. Denning^a

Manchester Fungal Infection Group, Core Technology Facility, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK

- Etudes 2002-2022, 10 335 patients
- (77% diabète ou COVID), ROCM 69%



| Antifungal Used | Patients Treated | Patients who Died | Percentage Mortality | P Value |
|----------------------------------|------------------|-------------------|----------------------|---------|
| Amphotericin B | 3749 | 1181 | 31.5 | - |
| Amphotericin B + azole | 843 | 56 | 6.6 | <.0001 |
| Amphotericin B followed by azole | 357 | 49 | 13.7 | <.0001 |
| Amphotericin B + echinocandin | 25 | 13 | 52 | .028 |
| Posaconazole | 250 | 43 | 17.2 | <.0001 |
| Isavuconazole | 65 | 16 | 24.6 | .24 |
| Echinocandin | 1 | 1 | 100 | - |
| No antifungal therapy | 74 | 74 | 100 | <.0001 |

❖ NCT06756191 : essai randomisé

- L-AmB + ISA vs L-AmB seule, formes pulmonaires
- Doit débuter cette année

Mucormycoses : synthèse

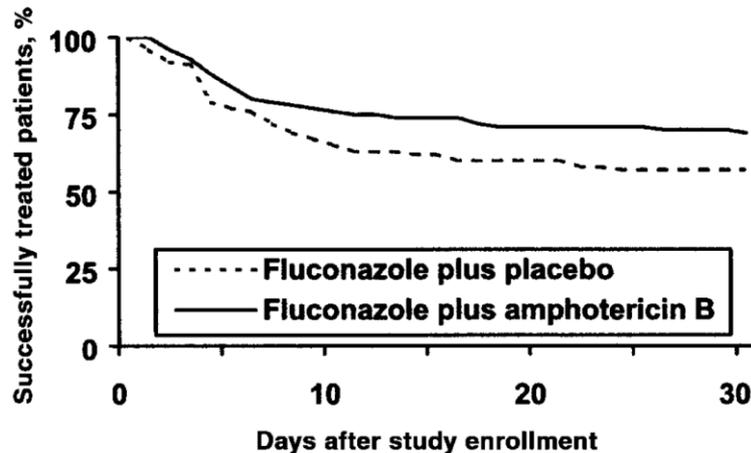
| Association | Contrôle | Méta-analyse | Etudes rétrospectives | Etudes animales : survie | Etudes animales : charge fongique |
|-------------|----------|--------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| AmB + CAS | AmB | Infériorité | Supériorité AmB+ABLC vs ABLC, pas vs L-AmB | Supériorité si faible dose et faible inoculum (Eagle effect) | Equivalence |
| AmB + PSC | AmB | Supériorité | Non démontrée | Equivalence (↘ dose AmB) | Cérébrale : Supériorité Pulmonaire : équivalence (↘ dose AmB) |
| AmB + ISA | AmB | Supériorité | Non démontrée | Supériorité | Supériorité |

Candidémies : essai randomisé

A Randomized and Blinded Multicenter Trial of High-Dose Fluconazole plus Placebo versus Fluconazole plus Amphotericin B as Therapy for Candidemia and Its Consequences in Nonneutropenic Subjects CID 2003:36 (15 May)

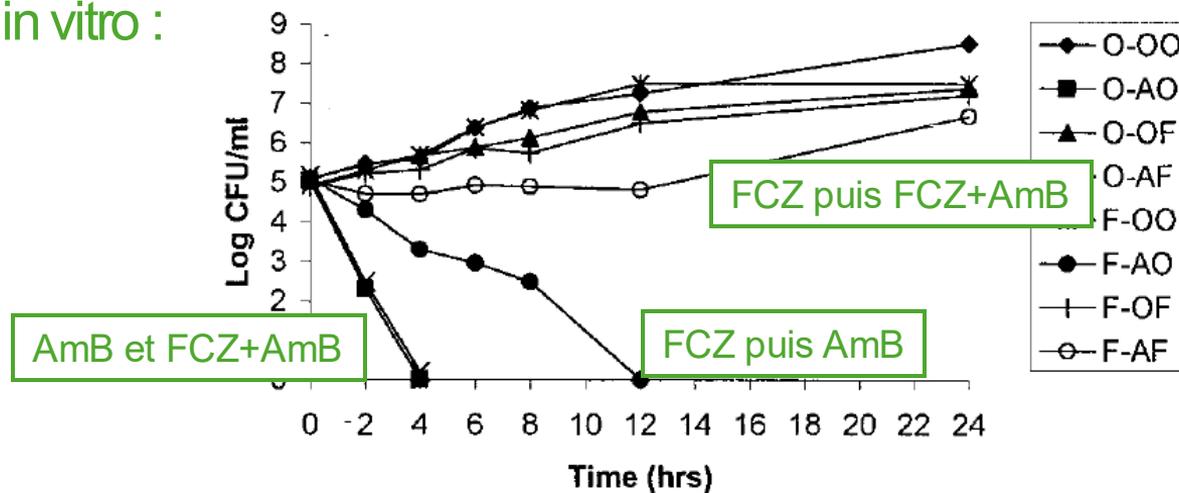
John H. Rex, Peter G. Pappas, Adolf W. Karchmer, Jack Sobel, John E. Edwards, Susan Hadley, Corstiaan Brass,

- Essai randomisé
- FCZ 800mg/j +/- AmB desoxycholate
- 219p non-immunodéprimés
- CJP non atteint, $p=0,08$ (survie sans échec)
 - Supériorité sur succès clinique à 12s
 - Supériorité sur délai de clairance sanguine



AmB + FCZ : Impact d'une pré-exposition par Fluconazole ?

❖ Etude in vitro :



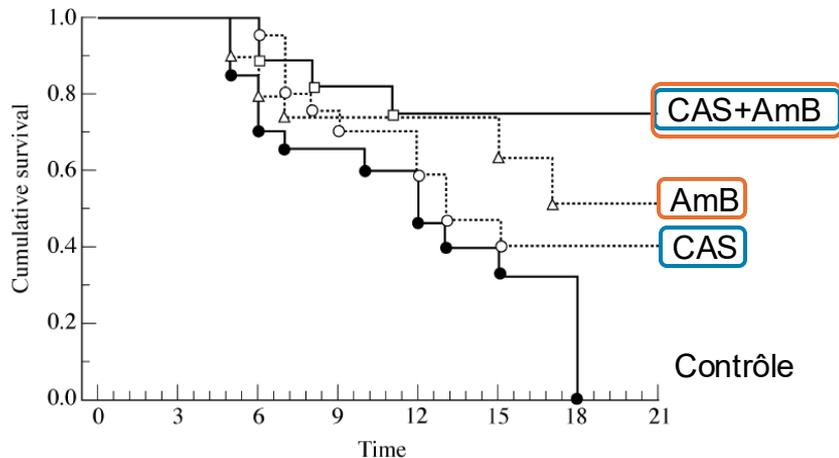
❖ Résultats similaires sur un modèle murin d'endocardite à Candida

- Efficacité (stérilisation valvulaire) similaire entre AmB et FCZ+AmB
- Efficacité diminuée de FCZ suivi de FCZ+AmB et FCZ seul p/r à AmB seule

CAS+AmB : modèles animaux

❖ Modèle murin

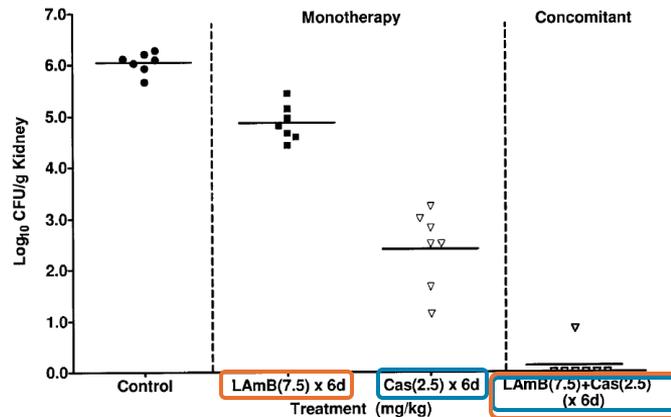
- *C. albicans* résistant au FCZ
- Synergie *in vitro*
- Non significatif *in vivo*



Hossain *et al.*, J Antimicrob Chemother 2003

❖ Modèle murin (immunodéprimé)

- *C. glabrata*
- Bénéfice sur la charge fongique *in vivo*



Olson *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2005
Barchiesi *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2005

Autres associations

❖ CAS + azolés :

- *In vitro* : résultats variables, généralement peu d'interactions
- *C. auris* : synergie de CAS+ISA in vitro (time-kill curves)
- *In vivo* : résultats variables, un modèle murin CAS+POS avec bénéfice sur la survie

Karlowsky *et al.*, Int J Antimicrob Agents 2006

Katragkou *et al.*, Med Mycol 2017

Graybill *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2003

Chen *et al.*, PLoS ONE 2013

Caballero *et al.*, Antibiotics 2021

❖ 5FC (*in vitro*):

- AmB : résultats variables, antagonisme à synergie
- FCZ : antagonisme

Te Dorsthorst *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2002

O'Brien *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2020

Lewis *et al.*, J Antimicrob Chemother 2002

Endocardites à Candida : études observationnelles

❖ Etude prospective observationnelle :

- 30p avec EI
- 80% avec association d'antifongiques : CAS, 5FC, AmB, FCZ... (schémas multiples)
- Pas de différence de survie selon l'option thérapeutique

Lefort *et al.*, Clin Microbiol Infect 2012

❖ Etude ESCAPE :

- 48p avec EI
- 67% avec associations d'antifongiques : L-AmB + 5FC (n=17)
- Pas de différence sur la mortalité à 6 mois

Rivoisy *et al.*, Clin Infect Dis 2018

Recommandations internationales

❖ Candidose neuroméningée :

- LAmB + 5FC
- Relai par FCZ +/- 5FC

❖ Endocardite :

- L-AmB ou L-AmB + 5FC ou échinocandine (strong recommendation)
- Alternative : Echinocandine + azolé ou L-AmB + échinocandine (moderate strength)

Candidoses invasives : synthèses

| Association | Contrôle | Essai randomisé | Etude prospective | Etudes animales (survie) | Etudes <i>in vitro</i> |
|-----------------------|---------------|---------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------------|
| FCZ + AmB | FCZ | Equivalence (supériorité sur critères II ^R) | | Induction de résistance ? | Induction de résistance ? |
| Echinocandine + azolé | Echinocandine | | Non démontrée | Variables Supériorité (POS) | Variables Synergie (ISA, <i>C. auris</i>) |
| 5-FC + AmB | AmB | | Non démontrée | | Variables |

❖ Intérêt du 5-FC pour sa diffusion neuroméningée ?



Merci pour votre attention