

BEST OF Mycologie



Annick Datry
Octobre 2004

Candidose vulvo-vaginale récidivante

- C. vulvo-vaginale récidivante (4 épisodes en 12 mois) = 5-8% de femmes dans le monde sans facteurs de risques reconnus
- Étude prospective, multicentrique, randomisée pour évaluer l'efficacité clinique et mycologique de 150 mg /S de fluconazole (FCZ) vs placebo X 6 mois (1998-2002) + suivi X 6 mois
- A l'inclusion toutes les patientes → 3 x 150 mg de FCZ / 72 h et début de l'étude à j14

Mois	Fluconazole n=170		Placebo n=173	
	Guérison	Rechute	Guérison	Rechute
1	160/166	6/166	131/154	23/153
3	139/148	9/148	79/143	64/143
6	128/141 (91%)	13/141 (9%)	51/142 (36%)	91/142 (64%)
9	71/97 (73%)	26/97 (27%)	37/133 (28%)	96/133 (72%)
12	54/126 (43%)	72/126 (57%)	30/137 (22%)	107/137 (78%)

(Sobel JD et al. N Engl J Med 2004; 351: 876-83)

Guide: traitement des candidoses

	Traitement		Durée
	Primaire	Alternatif	
Candidémie adultes non neutropéniques	AmB 0,6-1 mg/kg/j IV; Fcz400-800mg/j IV ou PO; Casp	AmB + FCZ x4-7J puis FCZ800mg/j	14 J après hémoc - et O signe clinique
neutropéniques	AmB 0,7-1mg/kg/j IV; LFAMB 3-6mg/kg/ j; Casp	FCZ 6-12 mg/kg/j IV ou PO	idem + restauration de la neutropénie
CDC	AmB 0,5-1mg/kg/j IV; LFAMB 3-6mg/kg/ j	FCZ 6 mg/kg/j IV ou PO; Casp	14-21J après amélioration clinique
Endocardite	AmB 0,6-1mg/kg/j IV; LF AMB 3-6 mg/kg/ j + 5FC 25-37,5 mg/kg PO x 4 /j	FCZ 6-12 mg/kg/j PO ou IV; Casp	au moins 6 S après valvulectomie
Endophthalmie	AmB 0,7-1 mg/kg/j IV; FCZ 6-12 mg/kg/j PO ou IV		6-12 S après vitrectomie

(Pappas PG et al. CID 2004; 38: 161-89)

Aspergillus terreus: analyse de 83 cas

- Données *in vivo* et *in vitro* → AI à *A.terreus* résistante à l'AmB
- Étude rétrospective de 83 cas d'AI à *A.terreus* (1997-2002)
→ voriconazole vs autres antifongiques

Evolution à 12 S	Nbre (%) de patients	
	Voriconazole n=34	Autres n=49
Réponse clinique		
complète	20,6(7/34)	12,2 (6/49)
partielle	11,8 (4/34)	10,2 (5/49)
stable	14,7 (5/34)	10,2 (5/49)
échec	52,9(18/34)	65,3(32/49)
Décès dû/		
AI	47,4 (9/19)	44,4 (16/36)
Inf. ssjacente + AI	31,6 (6/19)	30,6 (11/36)
autre cause +AI	10,5 (2/19)	19,4 (7/36)

(Steinbach WJ et al CID 2004; 39: 192-8)

Zygomycoses invasives: prophylaxie par le voriconazole?

- Voriconazole → large spectre d'activité sauf sur les zygomycètes
- 4 cas de zygomycoses invasives chez des patients allogreffés de moelle → voriconazole (200 mg PO 2 fois / jour) après mai 2003
- Diagnostic des zygomycoses à l'autopsie
- Aucun cas diagnostiqué dans les 3 ans avant mai 2003 → début du voriconazole en prophylaxie
- 4 patients → thérapie immunosuppressive lourde pour un rejet de greffon présumé
- risque +++ d'émergence de pathogènes rares chez les ID+++ → voriconazole

(Siwek GT 2004;39:584-7)

Zygomycoses: réémergence d'un vieux pathogène

- Zygomycètes → sols, végétaux en décomposition, pain, fruits
 - Facteurs de risque → diabétiques, hématologie, transplantés d'organes
 - ↑ réelle de l'incidence des zygomycoses ?
 - Zygomycoses = 1-2% de tous les cas d'IF non candidosiques
 - Kontoyiannis et al → l'incidence des Zygomycoses = 8 cas / 100.000 de 1989-1993 et 20 cas / 100.000 de 1994-1998 (voriconazole non usité)
 - ↑ incidence = nouvelles pratiques d'immunodépression?
- Voriconazole? Prudence +++**

(Kauffman CA CID 2004; 39:588-90)

Posaconazole : triazole à large spectre actif dans le traitement des infections fongiques sévères

- POS = actif sur les levures et filamenteux
- POS PO mieux absorbé au cours d'un repas
- POS est un inhibiteur du CYP3A4 sans action sur les autres CYP enzymes ⇒ peu d'interactions méd. (↑ les concentrations de tacrolimus et ↓ celles de la cyclosporine)
- Pas d'adaptation des doses en cas d'IH ou IR
- Éliminé sous forme de métabolites inactifs dans urines - fèces
- En thérapie de sauvetage → analyse de 97 patients → 75% aspergillose, 50% fusariose, 63% candidose et 45% cryptococcose → réponse partielle ou complète après 8 S de traitement
- POS → guérison dans 71 % de zygomzycoses (N=24), 57% de mycétomes (n=7), 83% de chromoblastomycoses (N=6), 86% d'histoplasmoses (N=7)

(Herbrecht R. Int J Clin Pract 2004. 58:612-24)

Caspofungine vs LAmB pour le traitement empirique des patients présentant une neutropénie fébrile

- Étude randomisée, en double aveugle, multicentrique de janv. 2000 à août 2003 → l'efficacité et la tolérance de la caspofungine comparée à LAmB. Stratification selon le risque et les traitements antifongiques antérieurs
- Efficacité évaluée chez 1095 patients (556 Caspo et 539 LamB)
- Taux de succès : Caspo 33,9% et LAmB 33,7% (IC 95,2% pour la différence, -5,6 à 6%) ⇒ non infériorité
- Si IF, Caspo >LAmB (51,9% vs 25,9%)
- Nbre de survivants Caspo > LAmB (92,6% vs 89,2%)
- Tolérance : néphrotoxicité (Caspofungine 2,6% ; LAmB 11,5%) ; effets liés à la perfusion (35,1% vs 51,6%)

(Walsh TJ et al. N Engl J Med 2004; 351:1391-402)

Infection à *Fusarium* chez les greffés de moelle

- Étude rétrospective des fusarioses invasives de 1985 à 2001
→ greffés de moelle de 9 hôpitaux
- 61 cas sont identifiés : 54 allogreffés et 7 autogreffés
- Incidence : 4,21- 5 cas / 1000 chez les allogreffés
- Le temps moyen de survenue est de 48 jours après la greffe
- Allogreffés = distribution trimodale : 1er pic avant la greffe, 2nd pic 62 J après la greffe et 3ème pic > 1 an après la greffe
- Traitement : AmBC (30 Pts), LAmB (14 Pts), Caspo (1PT)
- Durée moyenne de survie = 13j après le diagnostic avec 13 % de survie à 90 J
- Durée de la neutropénie = seul facteur pronostic pour la survie

(Nucci M et al. CID 2004; 38: 1237-42)

Amphotéricine B : l'ère pour un nouveau « gold standard »

- **Indications et posologies des LAmB / FDA**
 - AmB lipid complex (Abelcet) → traitement des infections fongiques invasives chez les patients réfractaires ou intolérants à l'AmBC (5mg/kg/j)

 - Liposomal AmB (Ambisome) → traitement empirique des patients neutropéniques fébriles ; cryptococcose méningée chez les HIV+ ; traitement des patients infectés / *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* réfractaires ou intolérants à l'AmBC leishmaniose viscérale (3-6 mg/kg/j)

(Ostrosky-Zeichner L et al. CID 2003; 37:415-25)

Comparaison de l'efficacité de 4 formulations d'AmB sur un modèle murin d'aspergillose invasive

- La thérapie IV débute 1 j après l'infection avec des groupes de 10-11 souris X 5 j et observation sur 9 jours :
 - absence de traitement
 - AmBC 0,8 mg / kg /j
 - ABCD
 - LAmB
 - ABLC } 0,8, 4, 8 mg / kg /j
- Dans 2 études, toutes les formulations prolongent la survie (LAmB = AmBC)
- ABLC et ABCD sont moins efficaces ou équivalents selon la sévérité de l'infection
- Souris → absence de guérison dans les reins et le cerveau, mais + grande efficacité sur les reins
- Aucune formulation lipidique est > AmBC, aucune d'entre elles > à l'autre

(Clemons KV et al. A A C 2004; 48:1047-50)

Comparaison de l'efficacité prophylactique d'aérosols d'AmBC et d'ABLC chez les transplantés de poumon

- Incidence des IFI chez les transplantés de poumon(s) → 16 à 44% et mortalité ↑
- But de l'étude : comparer la tolérance et l'efficacité de ces 2 polyènes / aérosols en prophylaxie des IFI
- Méthodes : étude prospective randomisée en double aveugle de juin 1999 à août 2002 → 100 patients AmBC et ABLC / nébuliseurs aux doses de 25 et 50 mg /j X4j, puis 1 fois /S X 7 S. Observation X 2 mois → effets secondaires et IFI
- Résultats : analyse en IT → arrêt pour intolérance chez 6/49 (12,2%) AmBC et 3/51 (5,9%) ABLC. Effets secondaires ↑ AmBC. Echec de la prophylaxie primaire → 7/49 (14,3%) AmBC et 6/51 (11,8%) ABLC avec 2 aspergilloses documentées. Absence de pneumonies fongiques
- Conclusion : AmBC = ABLC mais meilleure tolérance de l'ABLC

(Drew RH et al. Transplantation 2004; 77: 232-7)

Antigénémie aspergillaire: tests faux positifs (1)

- AI \cong 50% de survie \Rightarrow nécessité d'un diagnostic précoce / *Platellia aspergillus*
- Tests faux + 6-8% neutropéniques, 13% transplantés hépatiques, 20% transplantés pulmonaires
- Réaction croisée avec le galactomannane de *Penicillium* et *Paecylomyces*
- Pénicillines \rightarrow *Penicillium notatum*
- Pipéracilline = acylaminopénicilline semisynthétique
- Lots de pipéracilline et pipéracilline-tazobactam fortement +
 \Rightarrow interprétation prudente +++

(Singh et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1989-92)

Antigénémie aspergillaire : tests faux positifs (2)

- Galactomannane, polysaccharide de la paroi \rightarrow *Aspergillus*
- Galactomannane \rightarrow thé, lait, pâtes, riz, poivre ...
- Nouveau-nés \rightarrow 83 % de faux positifs (intégrité de la barrière digestive)
- *Bifidobacterium* sp = flore gastrointestinale \rightarrow acide lipoteichoïque qui interagit avec des épitopes de l'Ac monoclonal EB-A
- Syn *Bifidobacterium bifidum* = *Lactobacillus parabifidus* composé des yaourths « bio » ?
 \Rightarrow interaction ?

(Mennink-Kersten M et al. The Lancet 2004; 363: 325-7)

Associations d'antifongiques ?

- **Disparités +++**
 - *In vitro*
 - *In vivo*
 - **Essais cliniques**
- **Coût +++**
- **Faut-il associer ?**

(Johnson MD et al AAC 2004; 48: 693-715)