

BEST OF Mycologie



Annick Detry
Octobre 2005

Registre de patients CLEAR®

- Inclusion prospective des patients atteints d'une infection fongique prouvée ou suspectée, recevant au moins 4 doses d' Abelcet
- Étude rétrospective des données des patients (CRF anonymisé)
- **3514 patients inclus**
- **160 centres hospitaliers (USA & Canada)**
- **Périodes d'inclusion :**
 - **U.S.A. 1996-1999**
 - **Canada 1997-2000**

Définition de l'infection fongique

Directives de l'EORTC & MSG

- **Infection prouvée = germe identifié**
 - Preuve radiologique
 - Hémoculture
 - Culture tissulaire
 - Sérologie
 - Histologie
 - Recueil de crachat
 - Signes et symptômes cliniques
- **Infection suspectée = germe non identifié**

Définition des résultats cliniques

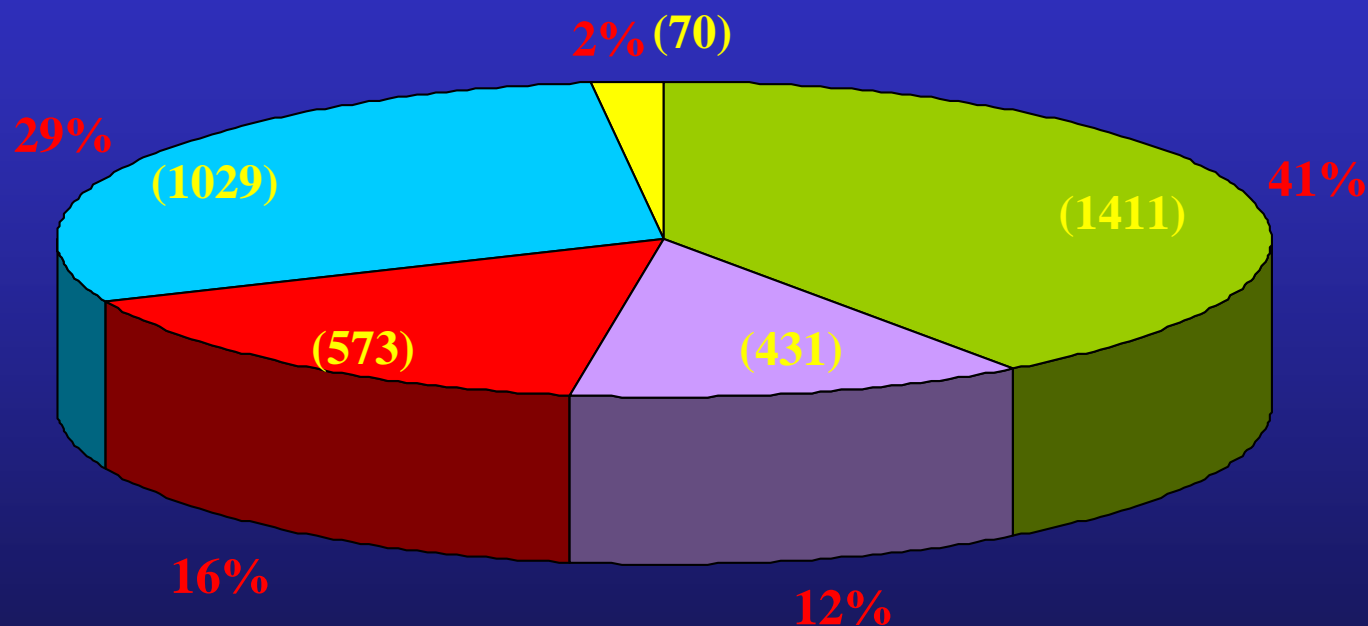
- **Guérison** = disparition des signes et symptômes cliniques
- **Amélioration** = amélioration des signes et symptômes cliniques

=> Réponse clinique positive

- **Stabilisation** = stabilité des signes et symptômes cliniques (Pas d'évolution des résultats cliniques globaux / état initial)
- **Dégradation** = aggravation des signes et symptômes cliniques => décès , progression des signes radiologiques

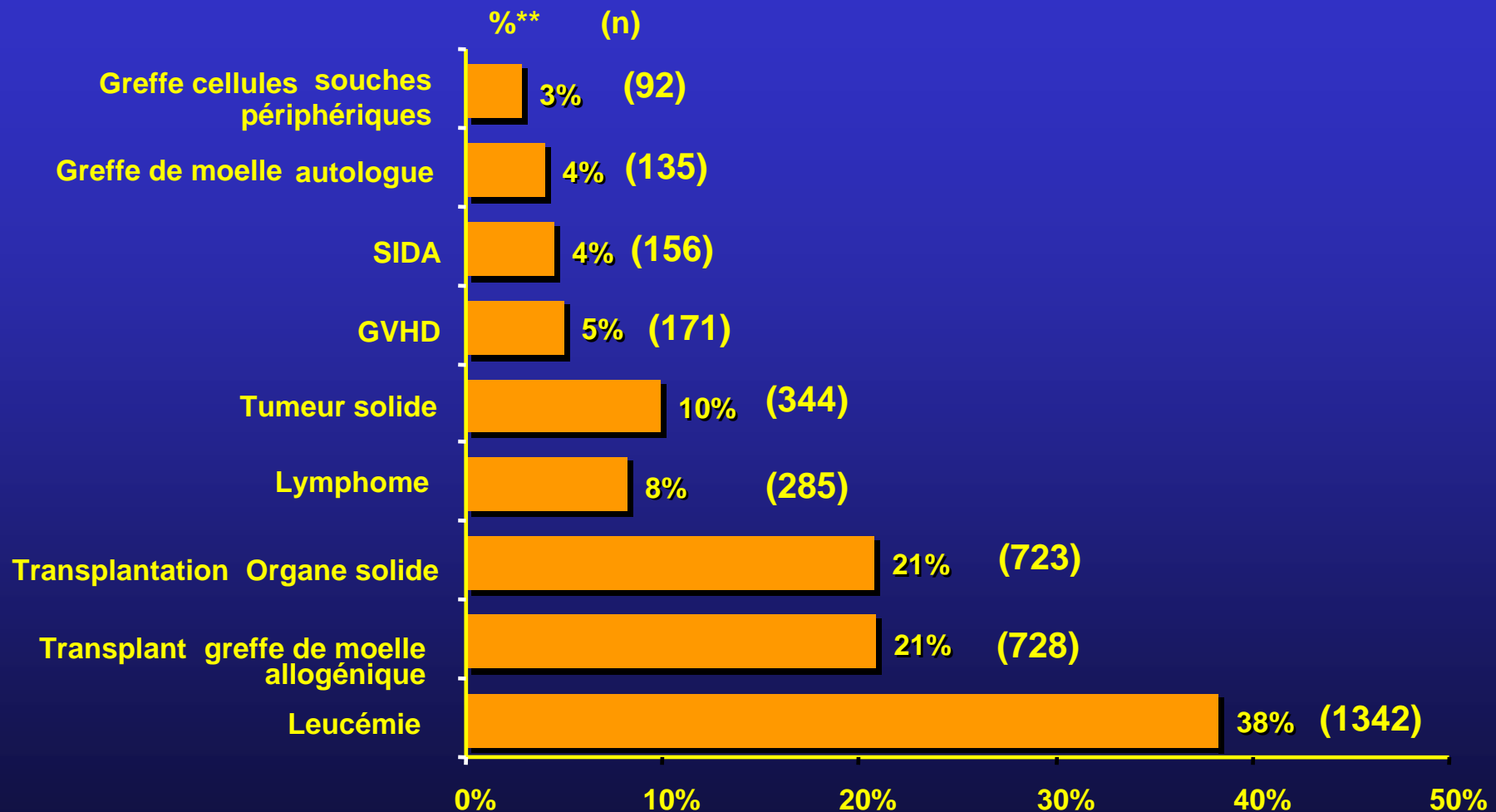
Traitement antérieur à Abelcet

(n = 3514)



- réfractaires aux autres antifongiques
- pas de tt antifongique antérieur / pas d'insuffisance rénale
- intolérants aux autres antifongiques
- pbs rénaux pré-existants / pas de tt antifongique antérieur
- non déterminés

Pathologies sous-jacentes*



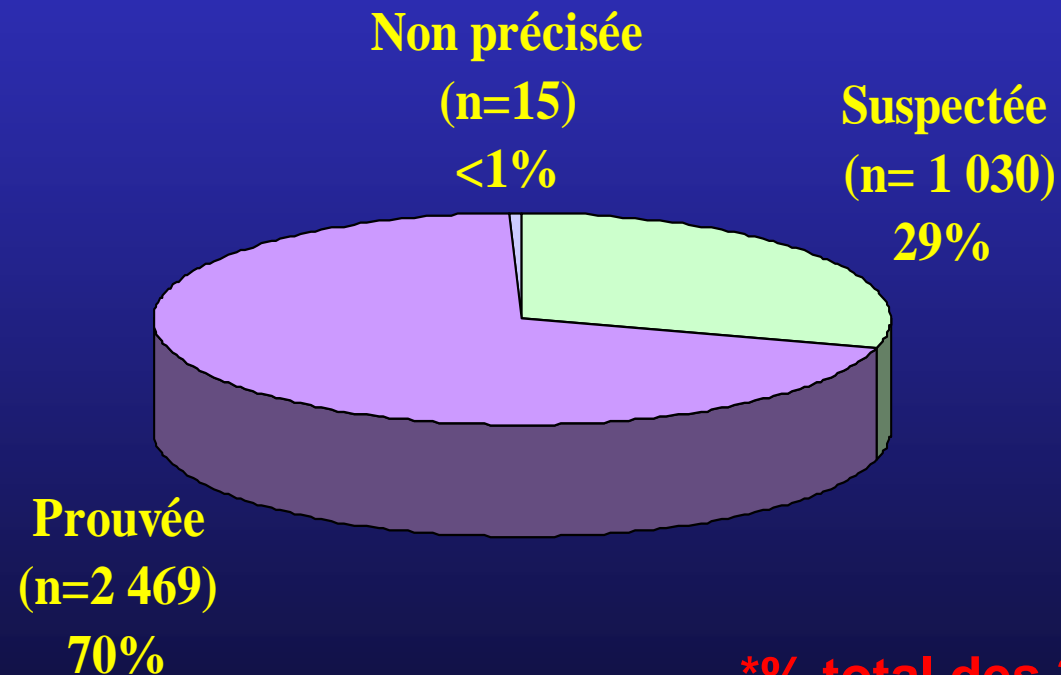
*Patients peuvent avoir plus d'une pathologie.

**% total de 3514 patients.

Pappas PG, *Clin Infect Dis* 2005;40:s379-83.

Diagnostic des infections fongiques

Type d'infections*



*% total des 3 514 patients

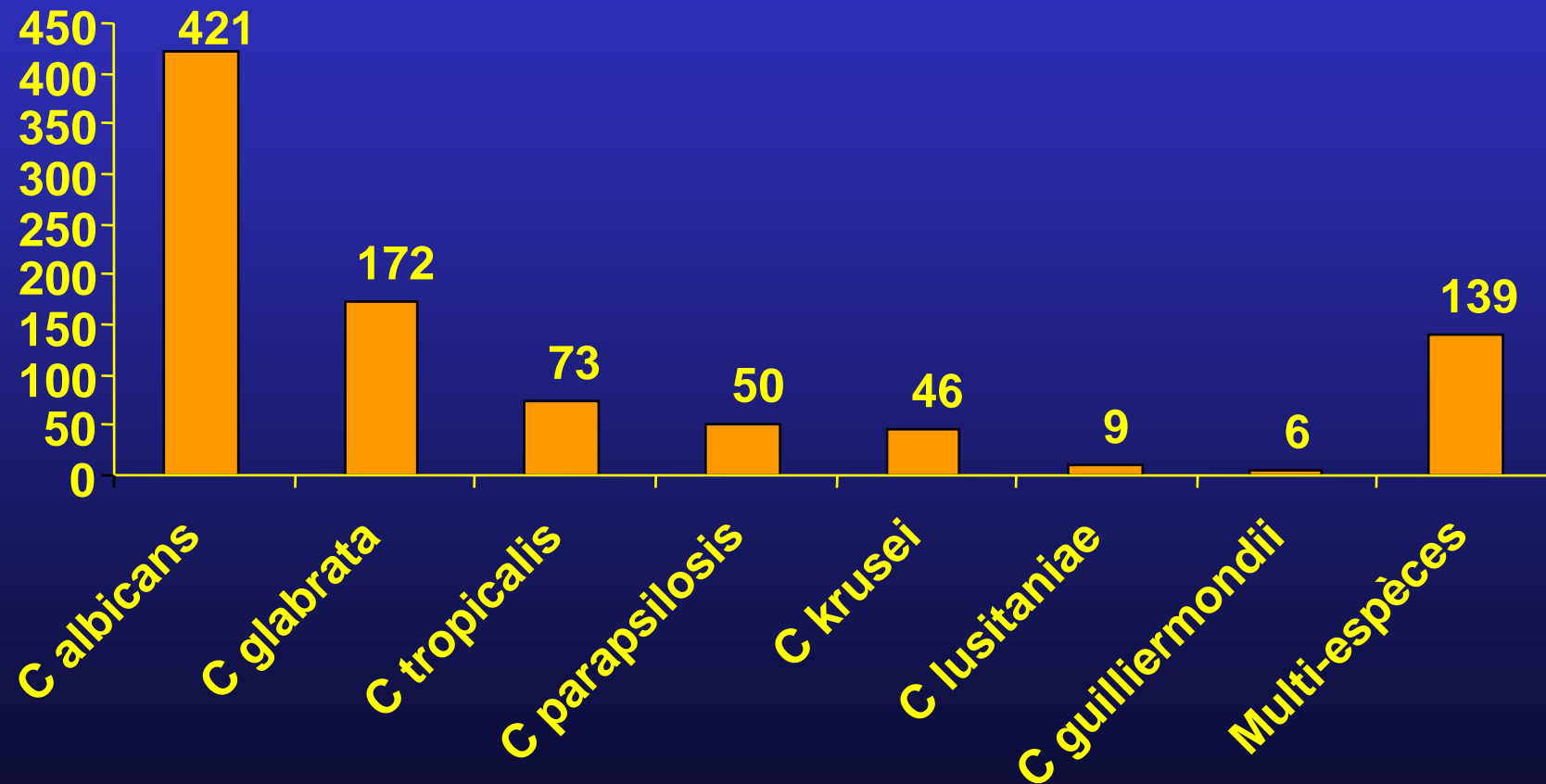
CLEAR®

Résultats cliniques
dans les infections
à levures

1- Candidoses

Infections à *Candida* chez 923 patients

Registre de patients CLEAR®



Conclusions

- **Chez 3514 patients du registre, 923 patients avec candidose documentée**
- **Efficacité d'Abelcet : 61% réponse clinique favorable**
 - **60-70% réponse clinique favorable suivant les espèces**
 - **61% réponse clinique chez les patients traités par ABLC en 1^{ère} intention et 62% en 2^{ème} intention**
 - **59% réponse clinique chez les patients réfractaires à un azolé**
- **Neutropénie associée avec une réponse clinique plus faible**
- **Aucune incidence sur la fonction rénale (y compris patients avec multi-espèces traités avec des doses plus fortes)**

CLEAR®

Résultats cliniques
dans les infections
à levures

2- Cryptococcoses

Conclusion : cryptococcose

- **106 patients → Efficacité d'Abelcet (66%)**
- **Efficacité d'Abelcet chez patients avec lésions cérébrales (65%) => Abelcet pénètre bien dans le SNC**
- **Confirmation des données de l'étude WALSH (556 patients en échec : 7/11(64%) avec cryptococcose)**
- **Bonne tolérance rénale d'Abelcet**

CLEAR®

**Résultats cliniques
dans les infections
à filamenteux**

1- Aspergilloses invasives

Réponse clinique* dans les AI

	Tous patients évaluable (n=368)
Réponse clinique	162/368 (44%)
Stabilisation	78/368 (21%)
Dégradation	168/368 (35%)

**Réponse clinique supérieure pour
Transplantation d'organe solide / autres :
52% / 34% (p= 0.014)**

* Réponse clinique guérison+amélioration / patients évaluable.

Conclusions

- **Grande base de données sur les AI : 398 patients avec AI documentée**
- **Efficacité d'Abelcet : 44% réponse clinique favorable**
 - Réponse clinique similaire chez les patients en 1ère intention et en 2ème intention
 - 33-50% réponse clinique favorable suivant les espèces
 - Réponse clinique supérieure chez les allogreffés / voriconazole (Herbrecht) : 40% / 32%
- **Aucune incidence sur la fonction rénale**

CLEAR®

Résultats cliniques
dans les infections
à filamenteux

2- Infections
hors *Aspergillus*

Conclusion : Infections fongiques à filamenteux hors *Aspergillus*

- Base de données importante :
 - *Zygomycetes* = 64
 - *Fusarium* = 28
 - Autres = 79
- Efficacité ABLC :
 - *Zygomycetes* = 52% avec une durée moyenne de traitement de 16 jours
 - *Fusarium* = 46% avec une durée moyenne de traitement de 20,5 jours
- Pas de toxicité rénale (même avec des durées de traitement plus longues)

Essai Caspo-Combo

- **Monothérapie de sauvetage d'AI, l'efficacité de la Caspofungine = 45%**
- **Intérêt des combinaisons → Cas, mode d'action différent**
- **Etude en ouvert, multicentrique, non randomisée → efficacité de Cas (70 mg/j) en association avec les autres antifongiques pour le traitement des AI des adultes réfractaires ou intolérants**
- **Résultats intermédiaires de 30 patients (février 2003-juillet 2004) → réponse favorable (70%) et 79% avec Cas-VCZ**

Facteurs prédictifs de zygomycoses pulmonaires vs Aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients atteints de cancer (1)

- **La zygomycose pulmonaire (ZP) → clinique similaire à l'aspergillose pulmonaire invasive (API)**
- **Voriconazole (VCZ) actif dans l'API mais non dans la ZP**
- **Etude rétrospective → 16 patients ZP (9 certaines et 7 probables) et une étude prospective → 29 patients API (8 certaines et 21 probables)**

Facteurs prédictifs de zygomycoses pulmonaires vs Aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients atteints de cancer (2)

- **Patients des 2 groupes comparables / la maladie maligne sous-jacente (hématologique: 94%/93%) et les facteurs de risque → IFI**
- **Analyse multivariée → atteinte sinusienne (P = 0.026) et prophylaxie / VCZ (P = 0.003) = facteurs prédictifs cliniques de ZP ; nodules multiples ≥ 10 (p= 0.012) et épanchement pleural (p= 0;042) = facteurs prédictifs radiologiques (scanner)**

Les zygomycoses dans l'ère des nouveaux antifongiques (1)

- **↑ des zygomycoses chez les patients ID : leucémie ou transplantés de moelle depuis aout 2001 [voriconazole (VCZ)]**
- **3 groupes de patients (1 septembre 2002 - 31 mars 2004)**
 - **A : zygomycoses certaines ou probables**
 - **B : IA certaines ou probables**
 - **C : groupe témoin sans évidence d 'IFI**
- **Résultats :**
 - **27 cas de zygomycoses (15 certains et 12 probables) avec localisations sinusale, pulmonaire et orbitocérébrale (VCZ ou CAS en prophylaxie)**
 - **54 cas d'AI (14 certains et 40 probables).**

Les zygomycoses dans l'ère des nouveaux antifongiques (2)

Analyse multivariée :

- comparaison A/B → VRC ($p=0.001$) et sinusite ($p=0.001$) facteurs prédictifs de zygomycoses
- comparaison A/C → VRC ($p=0.001$), diabète ($p=0.003$) et malnutrition ($p=0.045$)
- comparaison B/C → rejet du greffon ($p=0.043$) et corticoïdes ($p=0.001$)

Facteurs de risque d'AI chez les transplantés d'organes solides (1)

- **But : définir des stratégies pour prévenir l'AI chez les TOS avec étude de 2 populations à risque (AI précoce et AI tardive)**
- **Etude rétrospective cas / témoin → 156 cas d'AI certaines ou probables et 312 témoins / 11014 TOS dans 11 centres espagnols de 1990 à 2001**
- **TOS → foie (80 pts), cœur (47), poumon (17), rein (10), rein -pancréas (2)**

Facteurs de risque d'AI chez les transplantés d'organes solides (2)

- **Moyenne d'âge : 52 ans (14-76) et 113 hommes**
- **Temps moyen → AI = 234 j (2-3025)**
- **AIP (59%), AID (41%) avec atteinte cérébrale (15,4%)**
- **Mortalité globale = 76,3% (119/156)**
- **Facteurs de risque de mortalité → ventilation mécanique, transfusion, atteinte cérébrale**

Facteurs de risque d'AI chez les transplantés d'organes solides (3)

- **Facteurs de risque → AI précoce**
 - Amines > 24h après la chirurgie
 - Réadmission en USI
 - Insuffisance rénale (hémofiltration ou hémodialyse)
 - Infections bactériennes ou à CMV
- **Facteurs de risque → AI tardive**
 - Age >50ans
 - Rejet chronique du greffon
 - ID +++ (tacrolimus et cyclosporine à 3 mois)
 - Néoplasie relative à l'ID
 - Infections bactériennes et insuffisance rénale

Revue de 929 cas de zygomycoses (1)

- **Revue de la littérature anglaise de 1985 à 2003**
→ 1049 cas de zygomycoses (929 évaluables)
- **Critères d'inclusions des cas de zygomycoses**
 - **Infection documentée (pré ou postmortem)**
 - **Localisation anatomique de l'infection**
 - **Maladie sous-jacente**
 - **Chirurgie et thérapie antifongique**
 - **Mortalité**

Revue de 929 cas de zygomycoses (2)

- **Caractéristiques démographiques**
 - Age médian = 40 ans (0,005-80)
 - Hommes = 65%
 - Mortalité globale = 54%
 - Absence de maladies prédisposantes sous-jacentes = 19%
 - diabètes = 36 %
 - maladies malignes = 17% (hématologie = 95%)

Revue de 929 cas de zygomycoses (3)

- **1940-1999** ⇒ ↑ dans toutes les populations (diabètes +++)
- **Le premier site de l'infection varie en fonction de l'hôte :**
 - **diabètes** → 66% sinus rhinocérébral et sino-orbital
 - **absence de facteur prédisposant** → localisation cutanée 50%
 - **maladies malignes et TOP** → 50-60% de ZP + sinus
 - **Tr./déféroxamine** → ZD
 - **Toxico/IV** → Z cérébrale

Revue de 929 cas de zygomycoses (4)

- **Résultats mycologiques et histopathologiques**
→ culture + 50% avec ↑ 71% depuis 2000. Sur les 465 cultures + → *Rhizopus* +++ (*R. oryzae*)
- **Traitement:**
 - 596 → antifongique et 89 % → AmB C (Tx de survie = 61%)
 - 90 → chirurgie (Tx de survie = 57%)
 - 470 → chirurgie + antifongique (Tx de survie = 70%)
 - 241 → absence de traitement (Tx de survie = 3%)

Revue de 929 cas de zygomycoses (5)

Conclusion

La connaissance des groupes à risque et de leurs facteurs de risque pour développer une zygomycose s'améliore \Rightarrow intervention précoce / traitement antifongique \pm chirurgie pourra améliorer l'évolution de cette infection dévastatrice

Endophtalmie à *Candida glabrata* traitée avec succès par la Caspofungine (1)

- AmB C \pm 5FC ou FCZ \rightarrow évolution peu favorable, mauvaise pénétration IO, toxicité et émergence de résistance
- Homme de 39 ans hospitalisé pour une péritonite \rightarrow multiples complications post-opératoires (IH, IR et septicémies à bactéries + *C. albicans*) \Rightarrow FCZ
- Plusieurs semaines plus tard \rightarrow septicémie à *C. glabrata* \Rightarrow CAS et l'examen du FO \Rightarrow endophtalmie G (vitré + rétine)

Endophtalmie à *Candida glabrata* traitée avec succès par la Caspofungine (2)

- CAS X 3 semaines \Rightarrow guérison (CMI CAS = 0,25 μ g /ml)
 - Etudes expérimentales chez le lapin \rightarrow bonnes concentrations oculaires et cérébrales des échinocandines
 - Peu d'expérience clinique chez l'homme
- \Rightarrow CAS pourrait jouer un rôle dans la prise en charge des IO à *Candida*

Emergence d'une fongémie à *C. krusei* à la suite d'une prophylaxie par FCZ suivie par une zygomycose à la suite d'un traitement par CAS

- Patient → sévère anémie réfractaire → greffe de moelle
- Prophylaxie par fluconazole ⇒ fongémie à *Candida krusei* ⇒ traitement par caspofungine ⇒ émergence d'une zygomycose

⇒ les zygomycètes sont intrinsèquement résistants à la CAS ⇒ attention +++

Syndrome de reconstitution immunitaire (SRI) chez des patients transplantés d'organes infectés par *Cryptococcus neoformans* (1)

- Etude multicentrique internationale prospective → 83 PTO infectés par *C. neoformans* avec une durée médiane de suivi de 2 ans (30j à 5 ans)
- 4 PTO → SRI (2 foie, 1 rein et 1 rein-pancréas)
- 4 patients avec SRI (100%) → tacrolimus, mycophenolate mofetil et prednisone / aux autres patients 21 / 79 (p=0.007) ⇒ suppression de la production de cytokines stimulées par Th1 (IL-2 et INF γ) et ↑ IL10

Syndrome de reconstitution immunitaire (SRI) chez des patients transplantés d'organes infectés par *Cryptococcus neoformans* (2)

- **Suggestion d'une réponse immune ou inflammatoire: formation de granulomes, LCR inflammatoire et ↑ des lésions cérébrales mais, culture négative à *C. neoformans***
- **RSI ≠ échec thérapeutique et rôle des agents immunomodulateurs?**