

27<sup>ème</sup> JRPI  
Journée Régionale de Pathologie Infectieuse

12/10/2021

**Best of fungi 2020/2021**  
(sans diagnostic ni bithérapies)

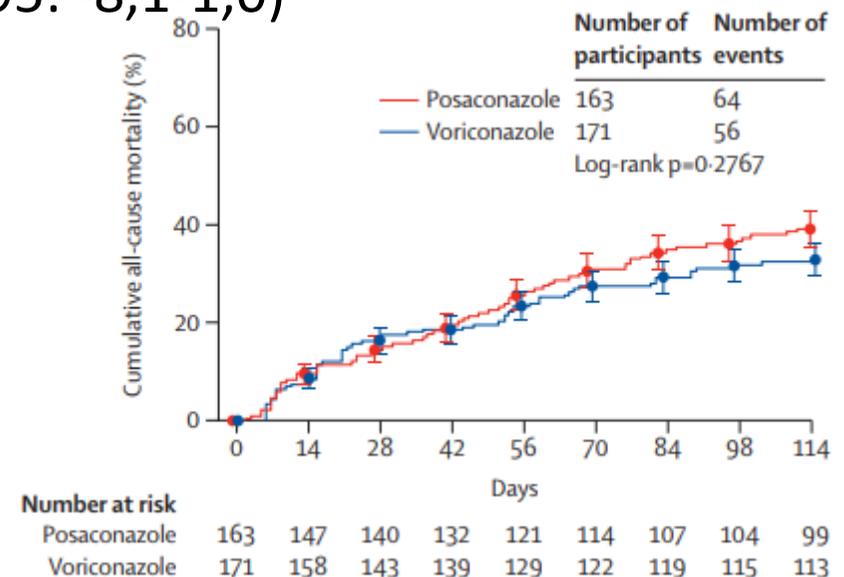
Dr S Alfandari  
CH Tourcoing/CHU Lille

# Posaconazole vs Voriconazole pour API

- ▶ Essai randomisé contrôlé
- ▶ API prouvées (7%), probable (51%), possible (28%), indéterminable (14%)
  - Posa IV/PO (dose de charge puis 300 mg/j)
  - Vori IV/PO (dose de charge puis 4mg/kgx2 ou 200mgx2)
- ▶ Critère principal: survie à J42 (S6)
  - 2<sup>nd</sup>: succès = réponse complète ou partielle
- ▶ Analyses en ITT sur population globale
  - (les API « possibles » n'en sont souvent pas)
- ▶ Analyse en ITT sur API « prouvées » ou « probables »
  - Meilleure analyse car on est « à peu près » sur du diagnostic

# Posaconazole vs Voriconazole : résultats

- ▶ Population API « prouvées » ou « probables » = 334
  - Population « ITT » = 575
- ▶ Médiane traitement: 67 vs 64J
  - Arrêt pour toxicité: 6 vs 10% (CI95: -8,1-1,0)
- ▶ A S6
  - DC: 19% dans les 2 groupes
  - Succès: 45 (P) vs 46 (V)%
- ▶ A S12
  - DC: 34 (P) vs 31 (V) %, NS
  - Succès: 30 (P) vs 35 (V)%



Maertens Lancet 2021

# Posaconazole vs Voriconazole: limites

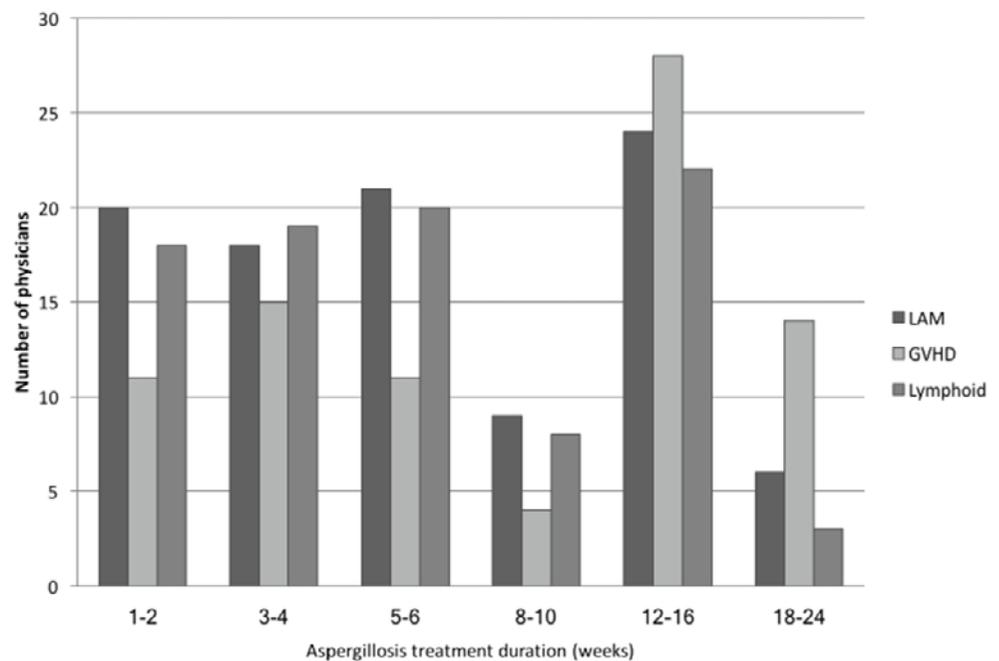
- ▶ 1 grosse limite à cet essai: la variabilité majeure des taux sériques de voriconazole qui n'est pas prise en compte
  - Pas de monitoring des taux sériques
    - Voriconazole: grosses variations inter individuelles (risque inefficacité/sous dosage ou toxicité/sur dosage)
  - Pas de prise à jeun, nécessaire pour optimisation absorption PO du vorico (indifférente pour posaco)
  - Dose fixe pour le vorico PO (sous dosage par rapport à la poso IV pour des poids > 50Kg)
- ▶ Une analyse PK est prévue à postériori
  - Un essai randomisé Coréen de 2012 montre que l'ajustement des taux sérique améliore l'efficacité et diminue les effets secondaires

Park, CID 2012

Maertens Lancet 2021

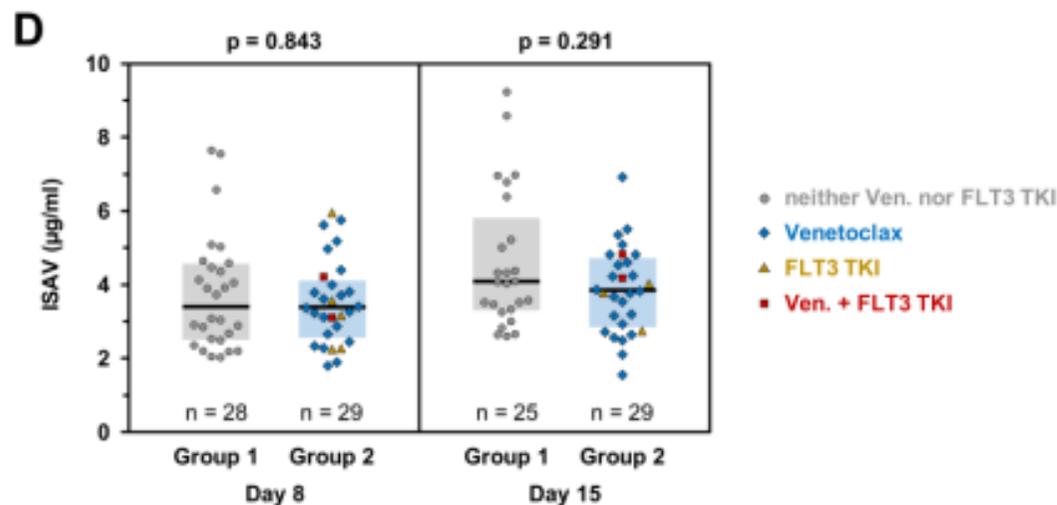
# Durée de traitement de l'API ?

- ▶ Enquête de moyens (diagnostic fongique, LBA, TEP) et de pratique en Europe
  - 112 médecins / 16 pays
- ▶ Médiane:
  - 6 sem / LAM
  - 11 sem / TCSH
  - 6 sem / hem lymph



# Isavuconazole en prophylaxie primaire

- ▶ 65 LAM/SMD
- ▶ 32 sous venetoclax et/ou inhibiteurs FLT3 (qui CI le posa)
- ▶ Isavuconazole en ouvert jusqu'à événement ou 12 semaines
- ▶ IFI prouvées ou probables: 6% / possibles 12%
- ▶ Concentrations à l'équilibre toujours > 1 mg/l

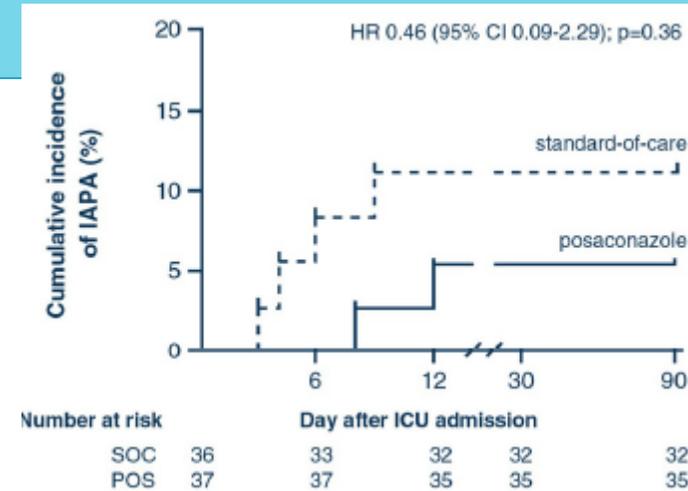


# Traitement prolongé par isavuconazole

- ▶ Aspergillose pulmonaire chronique
  - Traitement de référence= itraconazole
    - Difficultés d'équilibration des taux sériques: monitoring répété
- ▶ Etude rétrospective sur 45 patients avec isavuconazole en 2<sup>ème</sup> intention
  - Dosage sériques multiples
    - Objectif de taux: 2 à 4mg/l
      - Si > 6, diminution de dose
  - Taux moyens selon posologie d'entretien:
    - $4,6 \pm 1,4$  mg/l pour 200mg/j
    - $4,1 \pm 1,5$  mg/l pour alternance 100 et 200mg/j
    - $3,7 \pm 1,4$  mg/l pour 100mg/j
- ▶ Effets secondaires de grade 2 ou 3 chez 33% des patients
  - Taux sérique plus élevé si effet 2<sup>nd</sup>:  $5,5 \pm 2$  vs.  $4,2 \pm 1,7$  mg/l,  $p=0,032$

# Posaconazole en prophylaxie chez les grippes graves en réanimation

- ▶ Essai randomisé ouvert
  - 7j posaco vs pas de prophylaxie
- ▶ 88 patients randomisés
  - IPA chez 21 (24%)
  - 15/21 dans les 48h suivant l'admission
    - = pas évaluables en MITT
  - Différence non significative
  - Mais pronostic global catastrophique
    - Mortalité en réa = 53%



# Résistance aux azolés, pas de panique (pour l'instant)

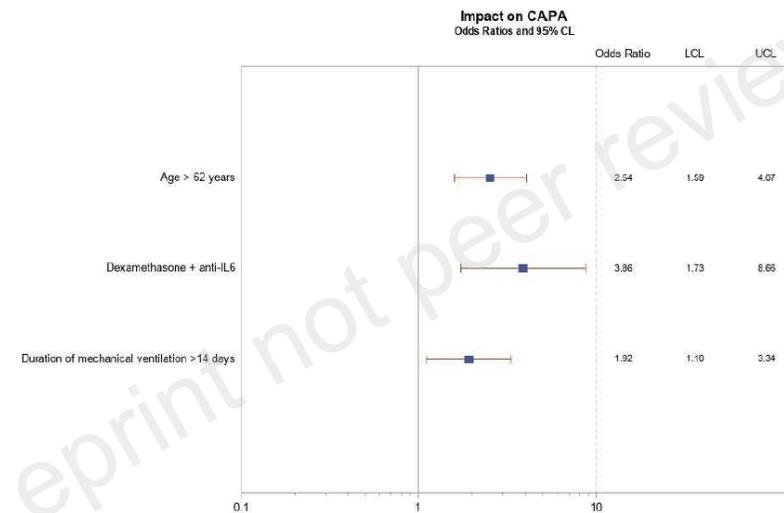
- ▶ Suivi *A. fumigatus* 2016-2020 à Louvain
- ▶ 2494 isolats chez 1600 patients
- ▶ Prévalence stable:
  - 8.3% (28/337) 2016
  - 6.7% (26/386) 2017
  - 7.0% (21/301) 2018
  - 7.1% (21/ 294) 2019
  - 7.4% (21/282) 2020
- ▶ Une mutation majoritaire (83%): TR34/L98H
- ▶ Résistance croisée à tous les triazolés: 94.8%

# IFI chez les grands brûlés

- ▶ Etude rétrospective dix centres de grands brûlés en France et Belgique de 2010 à 2015
  - 94 IFI (1%) / 8503 patients
    - 96% de KTC – 87% IOT – 14% TPN:
  - 79 (72% levures) dont 71 candidémies
  - 16 mucorales
  - 8 aspergilloses
  - 6 fusarioses
- ▶ Co infection bactérienne: 83% (dont 52% bactériémies)
- ▶ 37% de DC à J90

# IFI et COVID

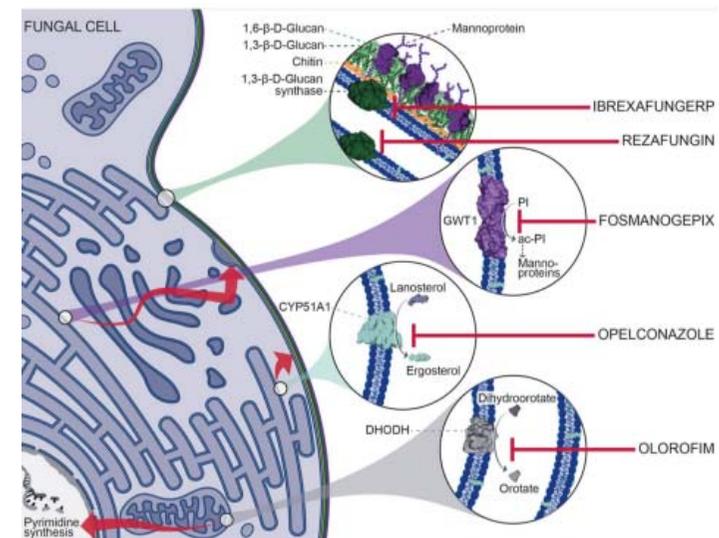
- ▶ IFI chez patients avec SDRA Covid-19 : étude MYCOVID
  - Multicentrique Française: 18 réa et 576 patients ventilés
  - Screening fongique 1-2 x/sem (AET, LBA: culture et PCR)
    - GM, BDG, PCR sang si prel respi +
- ▶ Prévalence
- ▶ Aspergillose associée au COVID (CAPA):
  - 14,9 % probable / 4,7 % possible
    - FdR CAPA MV:
      - Age >62: HR 2,5 [1,59-4,07]
      - CTCD + anti IL6 : HR 3,86 [1,73-8,66]
      - Durée VM: HR 1,92 [1,1-3,34]
    - 7,5% autres IFI (6,3% candidémies/1,2% mucormycose)
- ▶ FdR DC: age > 62 / TOS / CAPA probable

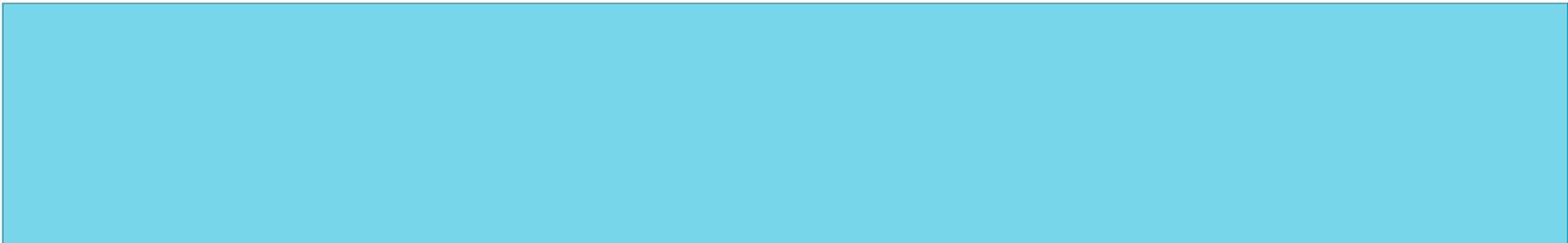


# Pipeline antifongique

- ▶ **Fosmanogepix/Manogepix IV/PO**
  - Inhibition Gwt1 (maturation proteines)
  - Phases 2/ candidémie (finies, 85% succès) moisissures (en cours)
- ▶ **Ibrexafungerp PO** (iv en développement)
  - Triterpenoid inhibiteur synthèse glucaneb (sites ≠ candines)
  - Phase 2 relais/candidose invasive, Phases 3 en cours (surtout candida)
  - AMM FDA vulvo vaginites
- ▶ **Olorofim PO**
  - inhibition dihydroorotate dehydrogenase
  - Actif sur *Scedosporium*, *Fusarium*, *Histoplasma*, coccidiomycoses
  - Peu de données cliniques
- ▶ **Opelconazole inhalation**
- ▶ **Rezafungin**
  - demie vie de 80-150h = 1 x/semaine

Hoening Drugs 2021





Antifungal agents	Fosmanogepix	Ibrexafungerp	Olorofim	Opelconazole	Rezafungin
<b>Pathogens</b>					
 <i>Aspergillus calidoustus</i>	Green	Green	Green		Green
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
Azole-resistant <i>A. fumigatus</i>	Green	Green	Green	Red	Green
<i>Aspergillus flavus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus lentulus</i>	Green	Green	Green		Green
<i>Aspergillus nidulans</i>	Green	Green	Green		
<i>Aspergillus niger</i>	Green	Green	Green	Red	Green
<i>Aspergillus terreus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus tubingensis</i>	Green	Green	Green		
 <i>Candida albicans</i>	Green	Green	Red	Green	Green
<b><i>Candida auris</i></b>	Green	Green	Red	Green	Green
<i>Candida dubliniensis</i>	Green	Green	Red		Green
<i>Candida glabrata</i>	Green	Green	Red	Green	Green
<i>Candida krusei</i>	Red	Green	Red	Green	Green
<i>Candida lusitanae</i>	Green	Green	Red		Green
<i>Candida parapsilosis</i>	Green	Green	Red		Green
<i>Candida tropicalis</i>	Green	Green	Red		Green
 <i>Cunninghamella</i>	Orange	Red	Red		
<i>Lichtheimia</i>	Orange	Red	Red		
<i>Mucor</i>	Orange	Red	Red		
<i>Rhizopus</i>	Orange	Red	Red	Green	
 <i>Fusarium spp.</i>	Green	Red	Orange		

# Pneumocystoses tardives chez le transplanté

- ▶ 6 à 12 mois de prophylaxie recommandée en TOS
- ▶ Etude cas témoin 70 PCP / 134 témoins appariés
  - Transplantés rénaux
  - Bordeaux et Toulouse
- ▶ Survenue médiane à 3 ans post transplant
  - Incidence max entre 1 et 2 ans : 1,66 cas / mois
- ▶ Facteurs prédictifs en multivariée
  - Lymphocytes totaux 1 an avant la PCP
  - Bolus de corticoïdes/ rejet aigu
  - Inhibiteurs de mTOR
  - Age
- ▶ Question (non tranchée) de durée de prophylaxie dans des sous populations

# **Ne croyez pas tout ce qui est sur internet au sujet du Covid-19**

**Paul Mc Cartney  
(batter de Pink Floyd)**

**32 Décembre 1879**

