

ZYGOMYCOSES: TRAITEMENT

Fanny Lanternier

Service de maladies infectieuses Pr Lortholary

Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

ZYGOMYCOSE:PRONOSTIC

- Mortalité:
 - Tout terrain:
 - 54% (Roden, CID 2005)
 - Patients d'hématologie
 - 75% (n=59) (Pagano, Haematologica 2004)
 - 66% à S12 (n=70) (Chamilos, CID 2008)

ZYGOMYCOSE: TRAITEMENT

Uniquement des études rétrospectives

Correction des facteurs favorisants

diminution corticothérapie

correction du diabète

Exérèse chirurgicale précoce

- Réalisation d'une exérèse chirurgicale associée à la survie
 - 70% de survie pour antifongiques + chirurgie
 - 62% de survie pour antifongiques

Roden CID 2005

- Toute localisation
- Débridement le + complet possible parfois délabrant
- Reconstruction après guérison

Traitement chélateur du fer et zygomycoses

- **Deferoxamine:**
 - Chélateur du fer
 - Siderophore délivrant du fer à *R. oryzae*
 - Favorise la croissance du champignon et la survenue d'infections à zygomycètes
- **Deferiprone [Ferriprox®] :**
 - Chélateur du fer ne délivrant pas de fer à *R. oryzae*
 - Fongistatique à 24h sur *R. oryzae*
 - Fongicide à 48h
 - Efficacité équivalent à LAmB dans un modèle animal
 - Amélioration survie et diminution charge fongique cérébrale
 - Protection réversée par du fer libre

Ibrahim, JAC 2006

- **Deferasirox [Exjade®] :**
 - Efficacité d'un traitement de 7 jours de sauvetage

Reed AAC 2006

- Echec comme traitement de 2ème ligne en association avec LAmB + Cas + posa

Soummer AAC 2008

Autres traitements associés

- Rôle des facteurs de croissance hématopoïétiques:
 - GM-CSF le pouvoir de destruction des hyphes des PNN

Gil-Lamaigniere C JID 2005

- Rôle de oxygénothérapie hyperbare?

Instauration précoce du traitement

- Etude rétrospective monocentrique 1989-2006
- 70 patients d'hématologie avec un diagnostic de zygomycose traités initialement par polyènes
- Traitement:
 - AmBd: n=12
 - Dérivés lipidiques: n=58

Instauration précoce du traitement

- Mortalité:
 - S4=47%
 - S12=66%
 - S4
 - Tt précoce (<7j après le début des signes): 65%
 - Tt tardif: 33%
- Analyse multivariée des facteurs associés à la survie:
 - Tt précoce
 - Pas d'hémopathie évolutive
 - Sortie d'aplasie
 - Absence de cytopénie
 - Traitement de sauvetage par posaconazole

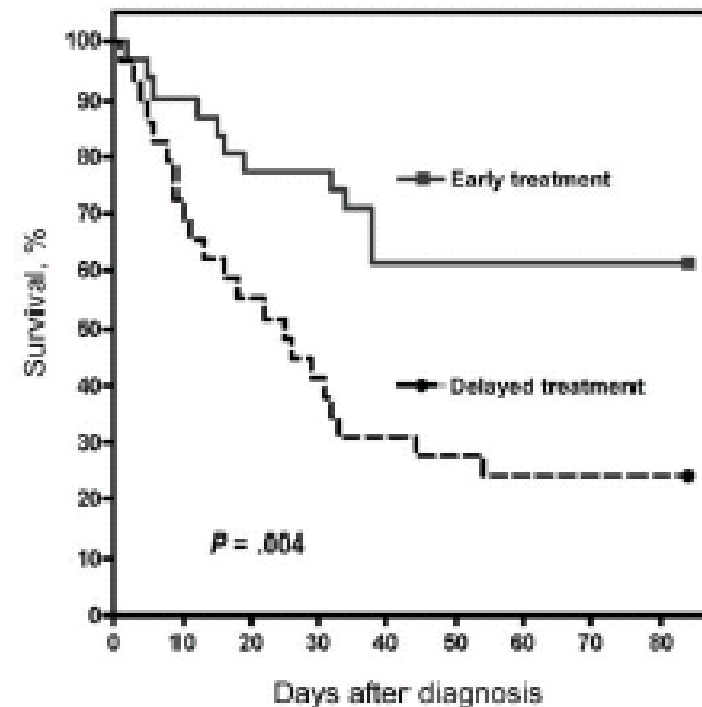


Figure 4. Kaplan-Meier probability of survival after the diagnosis of zygomycosis, according to the timing of initiation of amphotericin B-based treatment ($P = .004$, by log-rank test). Early treatment was defined as receipt of effective amphotericin B-based treatment <6 days after diagnosis, and delayed treatment was defined as receipt of effective amphotericin B-based treatment ≥ 6 days after diagnosis.

TRAITEMENT MEDICAL RETROSPECTIF

- Amphotéricine B deoxycholate

- 87-2001, hémopathies (n=39) Réponse: 23%,

Pagano L, Haematologica 2004

- Etude rétrospective cas littérature (n=532), survie 61%

Roden CID 2005

- 1989-2006, hémopathies (n=12), survie=33%

Chamilos CID 2008

- Dérivés lipidiques de l'amphotéricine B

- Etude rétrospective cas littérature (n=116), survie 69%

- Roden CID 2005*

- ABCD 4,8 mg/kg, 2ème ligne, réponse: 60% (n=20)

- Herbrecht R, EJCM 2001

- ABLC, 2ème ligne, réponse: 71% (n=24)

- Walsh TJ, CID 1998

- ABLC, 1ère et 2ème ligne, réponse: 51% amélioration (n=64)

- Perfect CID 2005

- L-AmB, réponse: 58% (n=12)

- Pagano L, Haematologica 2004

- L-AmB 1989-2006, hémopathies (n=38), survie=37%

- Chamilos CID 2008

Traitement par fortes posologies d'Amphotericine B liposomale (10 mg/kg)

- Intérêt d'utiliser une forte posologie d'**AmBisome®**, formulation liposomale d'amphotéricine B:
 - Cmax AmBisome 10 mg/kg
 - Modèles animaux: meilleure efficacité de fortes doses
 - Cas décrits de rattrapage par 10 mg/kg après échec de 3 mg/kg
- L'**AmBisome®** à 10 mg/kg est actuellement recommandé par les experts français, en particulier par l'APHP/COMAI, comme traitement de 1^{ère} ligne de ces infections

AMBIZYGO:

Étude de phase II de l'efficacité d'une monothérapie d'amphotéricine B liposomale (AmBisome®) à posologie élevée [10mg/kg/j] dans le traitement initial des zygomycoses

➤ Objectif principal :

Traitement initial des zygomycoses par une monothérapie d'AmBisome à une posologie initiale élevée de 10mg/kg/j aura une **efficacité** significative sur le taux de réponses favorables à S4

➤ Posologie et schéma thérapeutique :

10 mg/kg/j puis dose maximale tolérée pendant 1 mois

Critères d'inclusion

- Homme ou femme, sans limite d'âge:

- 1) présentant sur une biopsie tissulaire des filaments larges peu septés compatibles avec un zygomycète

ou

- 2) présentant un zygomycète en culture associé à des anomalies cliniques ou radiologiques compatibles avec une infection fongique invasive évolutive dans les 72 heures précédant l'inclusion et ce quelle que soit la pathologie sous-jacente du patient

CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE

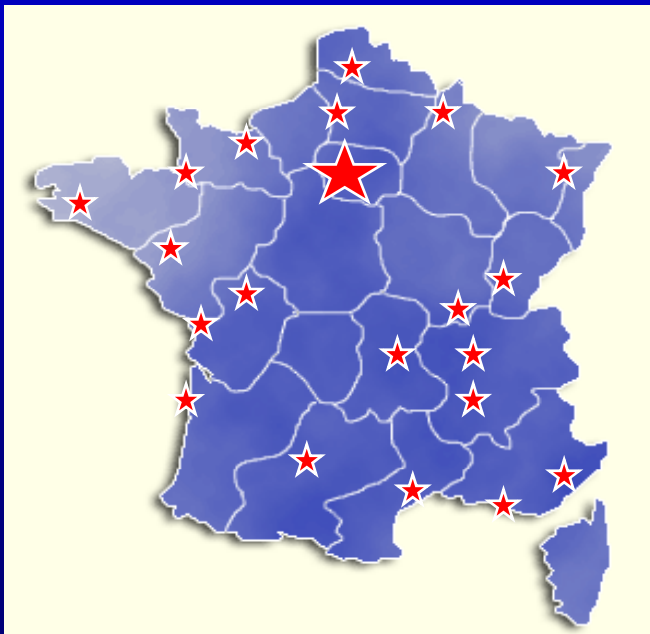
Nombre de patients à inclure : **27**

- **16** patients initialement évalués à 4 semaines de traitement

- si la réponse est favorable pour au moins 7 patients → **11** patients supplémentaires seront inclus

Essai thérapeutique de phase II, non comparatif, multicentrique, prospectif et réalisé en ouvert

Nombre de centres : 43 centres hospitaliers déclarés dont 26 ouverts



Début de l'étude : 18 Juin 2007 (date de la 1^{ère} inclusion)

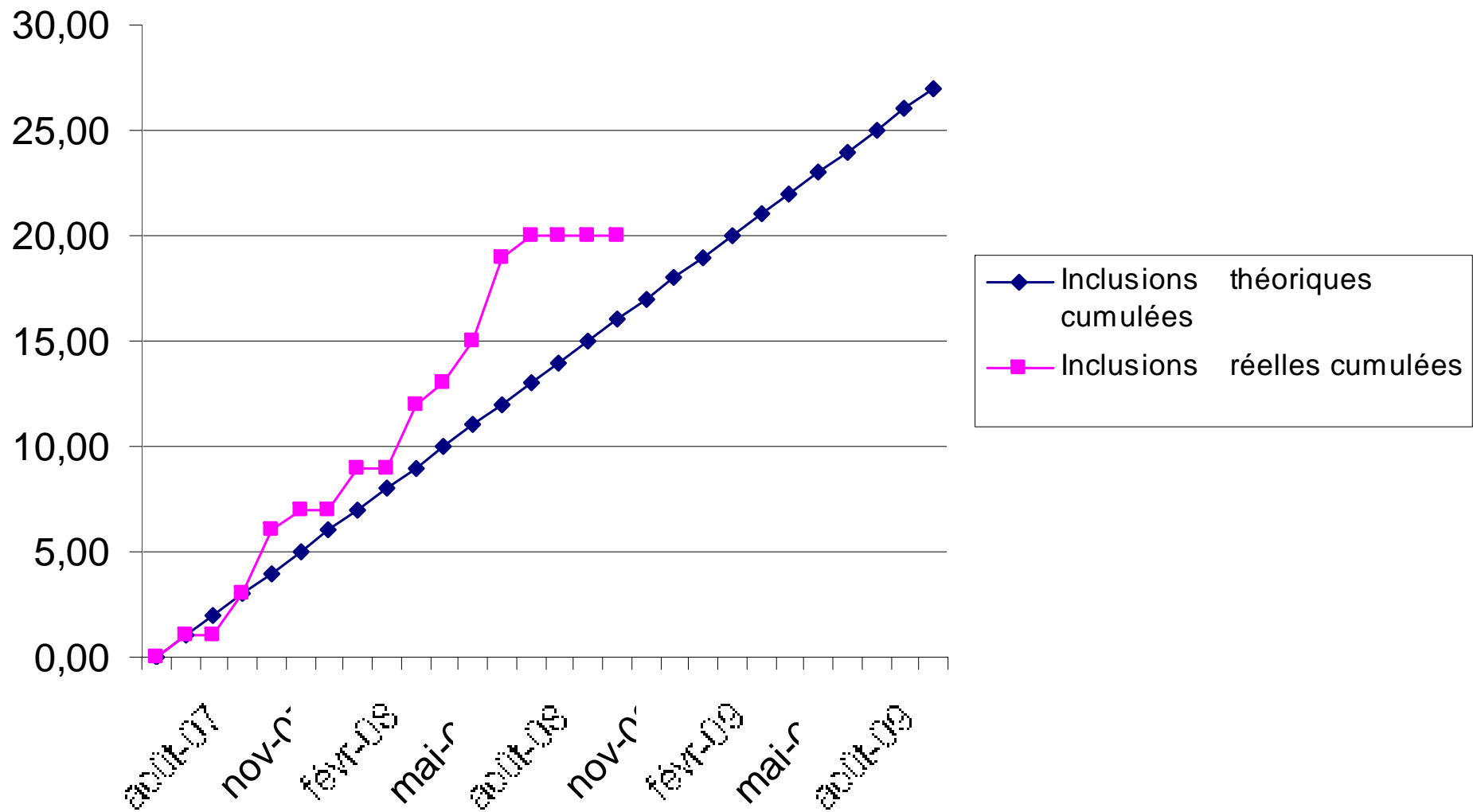
Durée de recrutement : 24 mois

Durée de participation : 6 mois

Durée de l'étude : 30 mois

Fin des inclusions : Juin 2009

Fin de l'étude : Décembre 2009



Analyse de la première phase en cours

ZYGOMYCOSE: TRAITEMENT PAR POSACONAZOLE (1)

Greenberg R et al. AAC 2006;50:126-133

- Evaluation rétrospective de zygomycoses prouvées ou probables
- Réfractaire ou intolérant à un traitement de référence
- Posaconazole: 800mg/j (durée fonction de la réponse et de la persistance du facteur favorisant)
- N=24
- 63% hémopathie, 45% allogreffés
- Réponse: 79% (RC:46%, RP:33%)
- Survie à 3 mois: 78%

ZYGOMYCOSE: TRAITEMENT PAR POSACONAZOLE (2)

Van Burik J et al, CID 2006; 42:e61-5.

- Etude rétrospective de zygomycoses réfractaires ou intolérance à un traitement de référence
- Posaconazole: 800mg/j (durée fonction de la réponse et de la persistance du facteur favorisant)
- N=91
- 52% hémopathie, 30% allogreffés
- Réponse à S12: 60% (RC:14%, RP:46%)
- Survie à 3 mois: 62%

Posaconazole et zygomycoses

Dupont et al. ECCMID 2005, Copenhagen

- 5 cas de zygomycoses réfractaires à AmB ou dérivé lipidique
- 3 atteintes sinusiennes : 1 avec palais et 1 + atteinte cérébrale
- 4 réponses complètes et 1 réponse partielle après 77 à 214 j
- Chirurgie chez 3 patients

Suivi du traitement par posaconazole

Importance du
dosage de
posaconazole
dans l'aspergillose

Dans la
zygomycose:
-importance
modalité
d'administration
-dosage

Quartile	N	Cmax (ng/ml)	Réponse
1	17	142	24%
2	17	467	53%
3	17	852	53%
4	16	1480	75%

Associations Polyène-Caspofungine

- Zygomycètes résistants in vitro à la caspofungine
- 1,3-b-glucan synthase exprimée par *Rhizopus oryzae*
- Efficacité de faible doses de caspofungine pour diminuer la charge fongique d'une infection chez des souris diabétiques

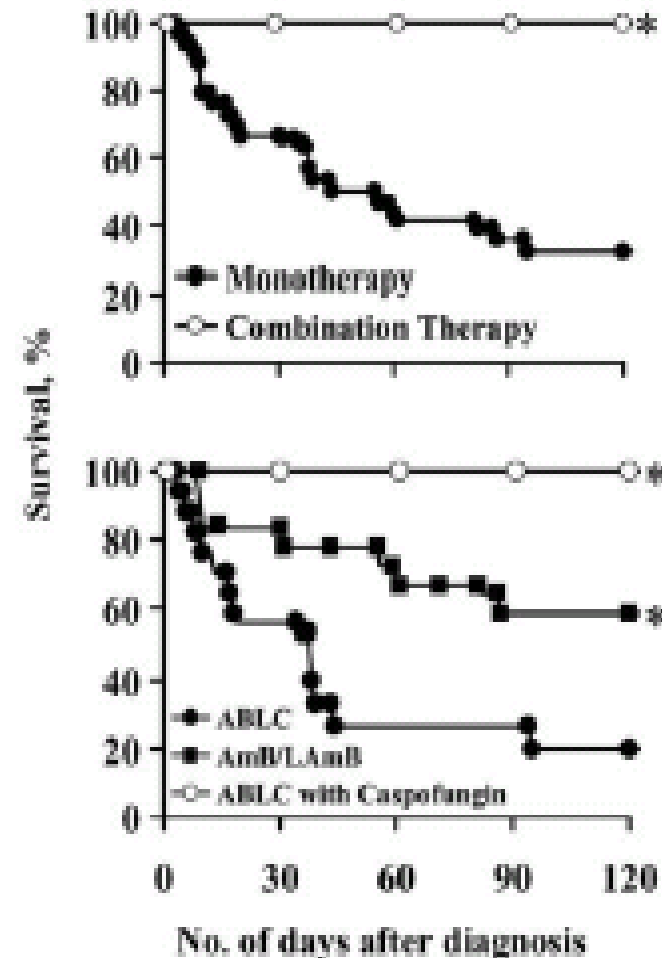
Ibrahim, AAC 2005

- Amélioration de la survie de souris diabétiques par l'association caspofungine + ABLC vs. ABLC (NB: ABLC et SNC)

Spelberg, AAC 2005

Associations Polyène-Caspofungine

- Etude rétrospective 2 centres 1994-2006 évaluant l'efficacité des bithérapies polyènes + cas vs. polyènes
- Zygomycoses sinus, orbite et/ou SNC
- Succès: survie hors de l'hôpital à J30 de la sortie de l'hôpital
- 41 cas:
 - rhino-orbitaire (n=21), rhino-orbito-cérébral (n=20)
 - 83% DB, 12% neutropéniques
 - preuve histologique pour tous
 - 24 cultures positives (19 *Rhizopus sp.*)



Associations Polyène-Caspofungine

- Traitements reçus:
 - AmB: n=15
 - ABLC (5 mg/kg/j): n=22, dont 5 + CAS
 - LAmB (5 mg/kg/j): n=4, dont 2 + CAS
- Succès = 54%
- Succès chez tous les patients:
 - Monothérapie =45%
 - Bithérapie= 100%
 - ABLC=37% vs.AmB ou Lamb= 72% (moins bonne pénétration de l'ABLC dans un modèle murin Groll JID 2000)
- SNC: 100% vs 25%
- Quid LAmB+Cas vs Cas?/ patients neutropéniques?/
atteintes extra SNC?

Reed C, CID 2008,
Walsh CID 2008

Polyène posaconazole

- Pas de données

CONCLUSION

- Traitement:
 - Correction des facteurs de risque
 - Chirurgie
 - Forte posologie d'amphotéricine B liposomale (10 mg/kg) en 1 ère ligne: en cours d'évaluation
 - Posaconazole: en relais (développement de la voie IV interrompu)
 - Rôle des chélateurs du fer à évaluer
 - Rôle des bithérapies à définir
 - polyène posaconazole
 - polyène caspofungine