

Aspergillose invasive en hématologie Traitement médical

Patricia Ribaud
Hôpital Saint-Louis
Paris



**1st
European
Conference on
Infection in
Leukemia**

<http://www.ichs.org>

Antifungal therapy

**Ursula Flückiger, Patricia Ribaud, Anne Thiebaut,
Bertrand Gachot, Raoul Herbrecht**

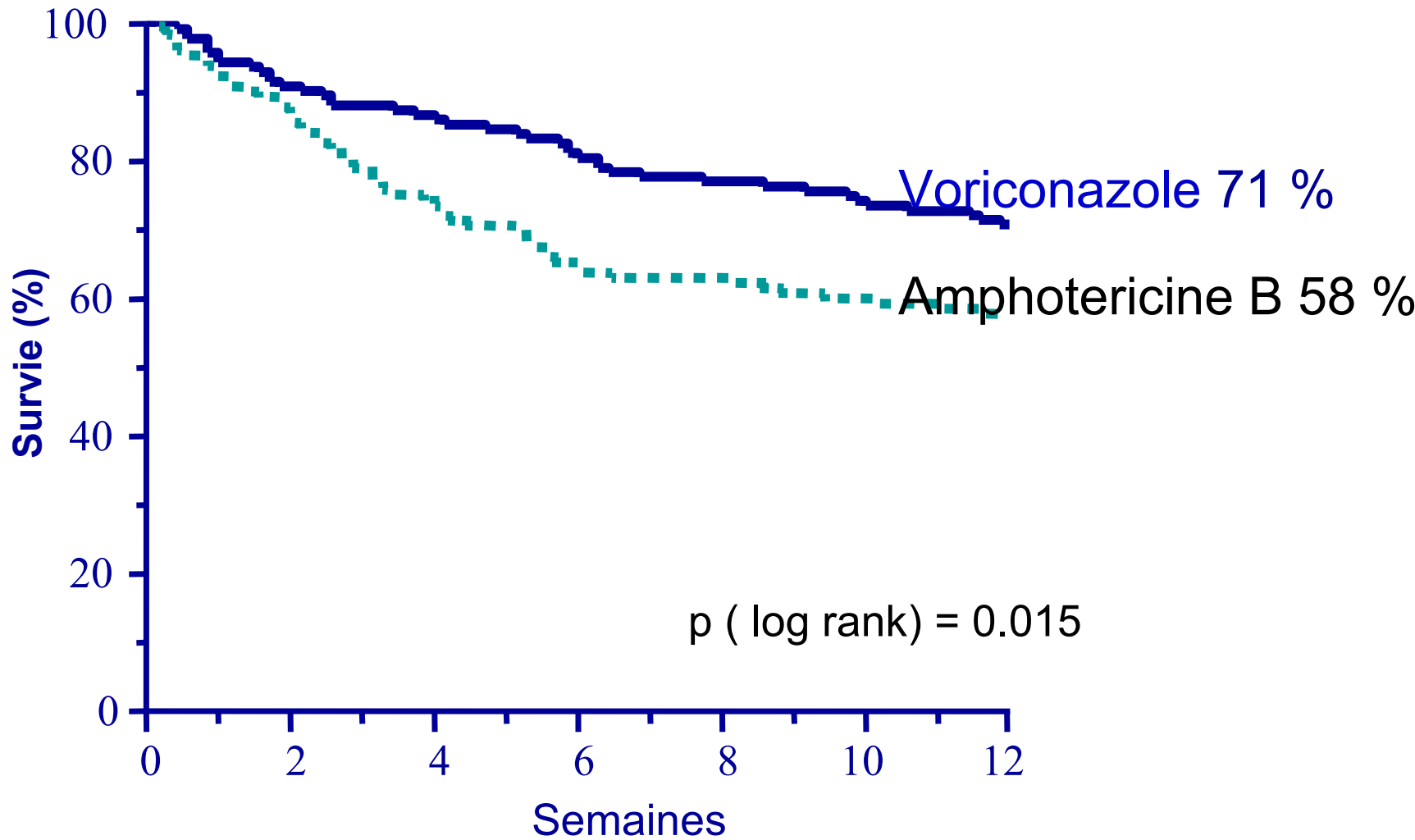
Sept. 30th / Oct. 1st 2005 Juan-les-Pins - France



Première ligne



Vori versus ampho B : survie



Effets du voriconazole sur PK des autres médicaments

Médicaments	Cmax	AUC
Cyclosporine A	↗ 10%	↗ 70%
Tacrolimus	↗ 220%	↗ 320%
Sirolimus	Diminution CSA: 50% Tacrolimus: 66% Sirolimus: CI ou 90% (Marty BBMT 2006:12:552-9)	
Prednisone		
Phénytoïne		
Indinavir	↗ 9%	↗ 11%
Methadone	↗ 31%	↗ 47%
Omeprazole	↗ 380%	↗ 220%

Faut-il doser le voriconazole ????????????

Recommandations de la firme: non

Mais grande variabilité
inter-patient et même intra-patient

A faire si
insuffisance d'efficacité
suspicion de toxicité (neurologique/hépatique)

Concentration cible ~ 1 mg/l
se poser des questions si < 0.5 ou > 6 mg/l

(état d'équilibre obtenu après 5 jours de traitement PO)

AmBiLoad vs. Voriconazole: Efficacy

	Herbrecht et al, NEJM		AmBiLoad	
	Vori. N=144	Ampho B N=133	AmBi-3mg N=107	AmBi- 10mg N=94
Overall response*	53%	32%**	50%	46%
Aspergillosis			51/103 (50%)	42/92 (46%)

*Overall response at week 12 for vori vs ampho B;
At EOT in AmBiLoad (median duration of treatment: 14-15d)

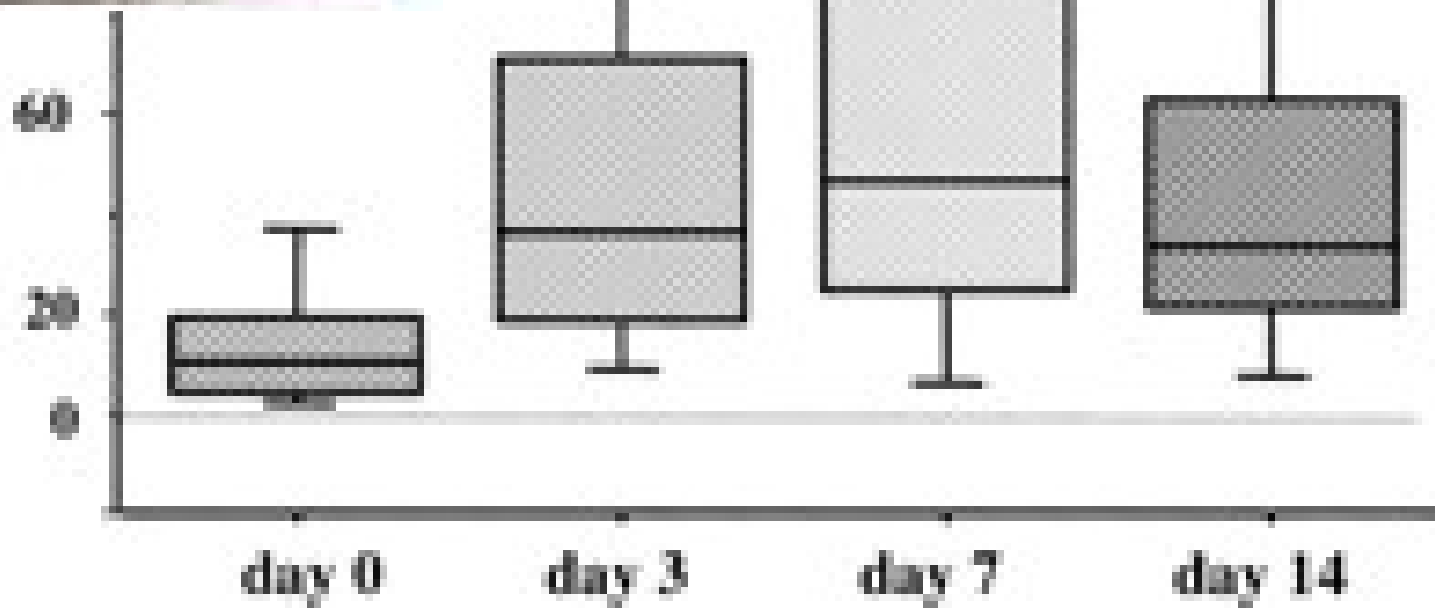
**Response at end of randomized Ampho B Rx: 22%
(median duration of randomized Rx=11d)

AmBiLoad vs. Voriconazole: Survival

	Herbrecht et al, NEJM	AmBiLoad
(%)	Voriconazole N=144	AmBi-3mg N=104
Day 14	91	94
EOT	-	93
Day 42	81	-
4 wks post-EOT [median Rx: 15d]	-	76
12 week	71	72

Courtesy of Gilead

Deuxième ligne



Deuxième ligne



Caspofungine « COMBO »

Efficacy Outcome at the End of Combination Therapy and the Day 84 Visit

Efficacy timepoint	Favorable response		
	n/m*	(%)	95% CI
End of combination therapy	29/53	(55)	(40.4, 68.4)
Complete response	4		
Partial response	25		
Day 84 visit	25/51	(49)	(34.8, 63.4)
Complete response	7		
Partial response	18		

Faut-il doser le posaconazole ????????????

Recommandations de la firme: aucunes

Mais

Formulation seulement orale

Absorption dépendant du bol alimentaire

et de sa richesse

Plusieurs posologies

400 mg x 2

200 mg x 4

200 mg x 3

DIMINUTION

CSA: 75%

Tacrolimus: 33%

Sirolimus: pas de données

Peu de données/ patients avec diarrhée et à jeun

Etat d'équilibre: 5-6 jours

Concentration cible: ~ 1 mg/l

Pronostic

Mortalité

Neutropénie : 30-50%

Greffe poumon : 50%

Asp trachéo-bronchique : 20-25%

Asp pulmonaire : 70-80%

Allogreffe de moelle : 60-90%

Greffe de foie : 90%

Greffe de cœur : 80%

Greffe de rein : 80%

Pronostic

Précocité du traitement

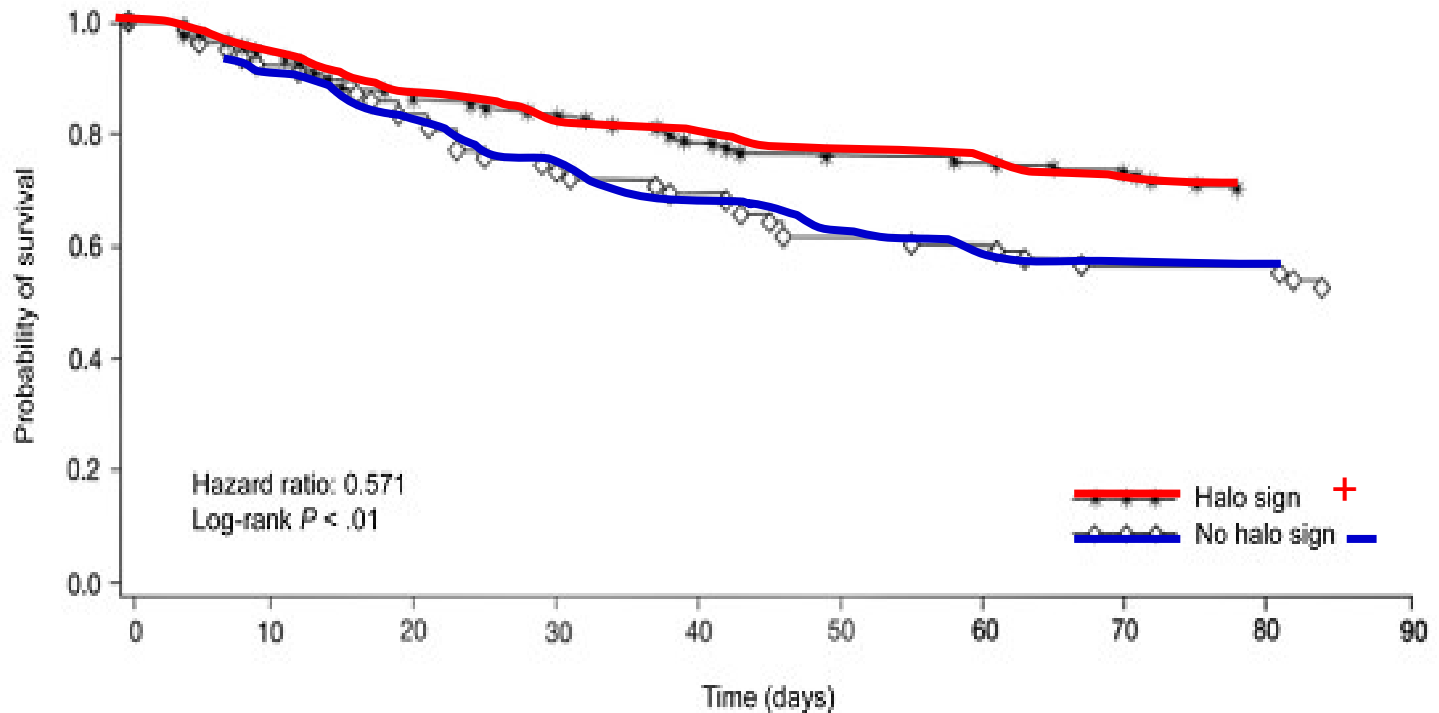
Localisations

Qualité du traitement

Type de l'immunodépression
et de sa persistance

Etat du patient

PRONOSTIC

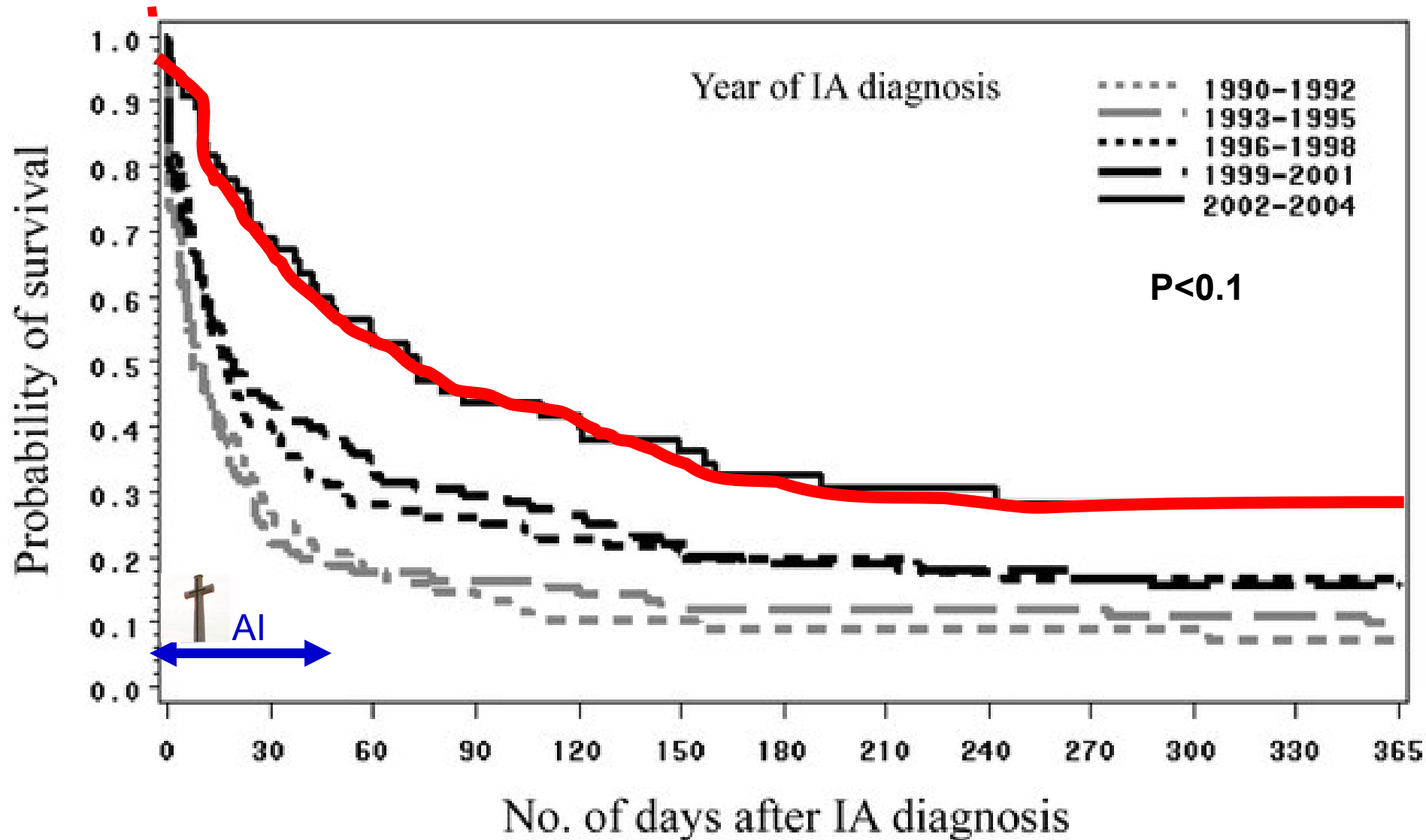


Halo sign:	143	135	124	119	113	109	108	105	101	100
No halo sign:	79	73	66	58	55	49	48	45	45	42

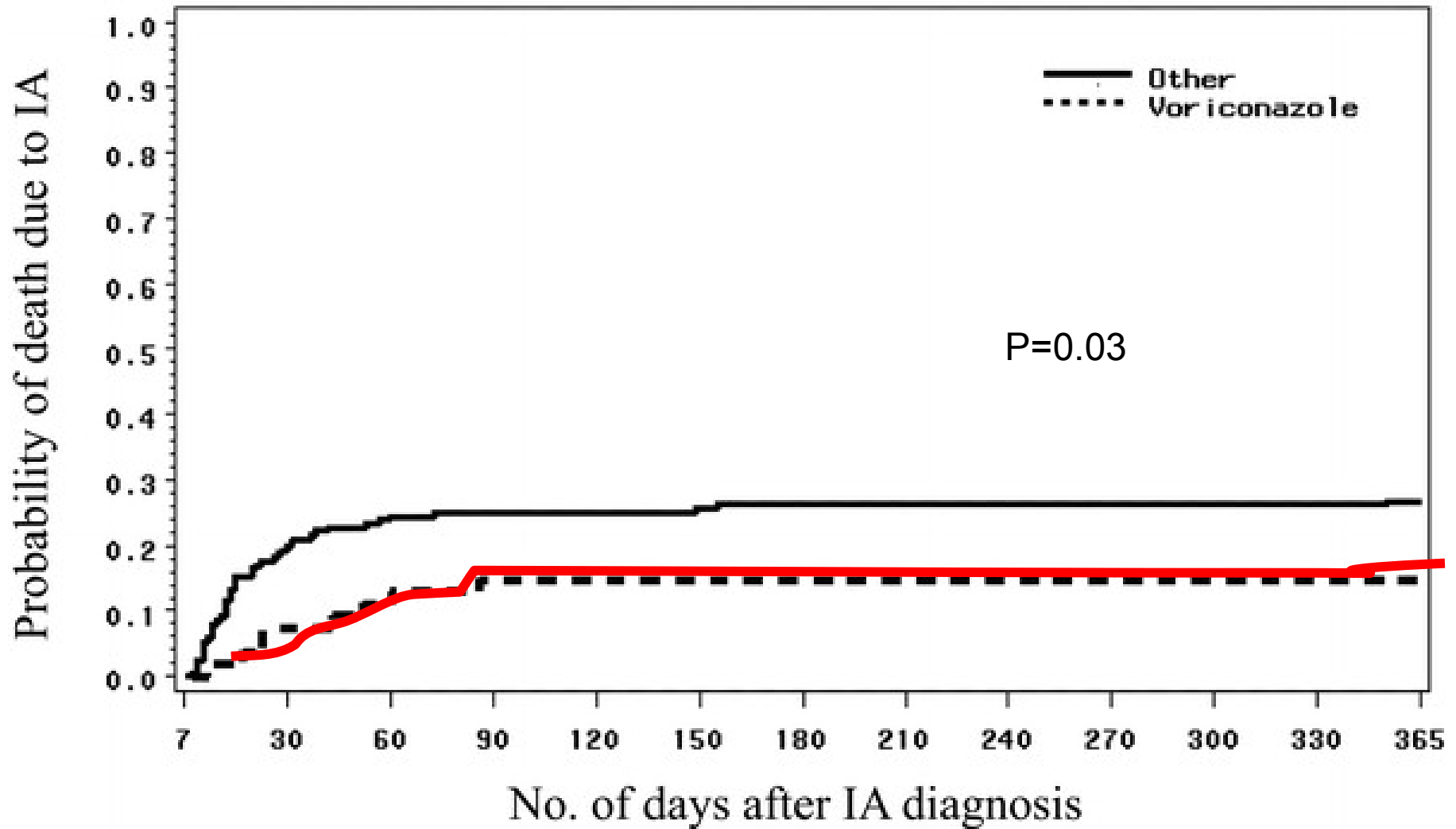
Signification clinique du signe du halo

Greene R.
CID 2007:44

Aspergillose invasive : survie (allogreffe)



Aspergillose invasive : mortalité (allogreffe)



Questions

Durée du traitement

Traitement des infections
émergentes sous antifongiques

Resistance

Rôle de l'étude de la sensibilité in vitro ???
Identification de l'espèce +++

Voriconazole, allo BMT, breakthrough IA, CNS, combination therapy, breakthrough

BMT 13 03 03

GVHD 09 04 03

GVHD 21 07 03

GVHD 07 01 04

22 year old pt

Nov 02: ALL

Dec 02: possible IA

22 12 02: vori: CR

Total vori duration = 290 d

29 09 03 : IA (skin, lung, **brain**)

A. ustus

16 12 03 *Mucor* (bronchial biopsy)

30 12 03 Lung resection (*Mucor*)

23 02 04 Death (bacterial sepsis)

— Vori

— AB(I) + caspo

— Posa

Pavie JCM 2005;43:4902