

# ASPERGILLOSE INVASIVE

Fanny Lanternier

Service de maladies infectieuses et tropicales, Pr Lortholary

Hôpital Necker Enfants malades

# PHYSIOPATHOLOGIE

- Aspergillose:
  - Contamination par inhalation de spores
  - Défense:
    - Muco-ciliaire
    - Macrophages alvéolaires éliminent spores
    - PNN éliminent hyphes
    - Immunité cellulaire T
  - Lésions:
    - Nécrose
    - Ischémie

# TERRAINS A RISQUE

- Environnement (mesures de prévention)
- Neutropénie: durée et profondeur
- GVH
- Allogreffe de moelle
  - Phase précoce: neutropénie
  - Phase tardive: GVH
- Corticothérapie
- Infection CMV
- Diabète
- CGD
- Transplantation (poumon, foie, cœur)

# EPIDEMIOLOGIE

- Incidence
  - Allogreffe 10%
  - LA 5-10%
  - Greffe pulmonaire 6%
  - Greffe cardiaque 5%
  - Greffe hépatique 2%
- Mortalité
  - Allogreffe: 60-90%
  - Neutropénie: 30-50%
  - Greffe pulmonaire: 50%
  - Greffe foie, cœur, rein: 80%

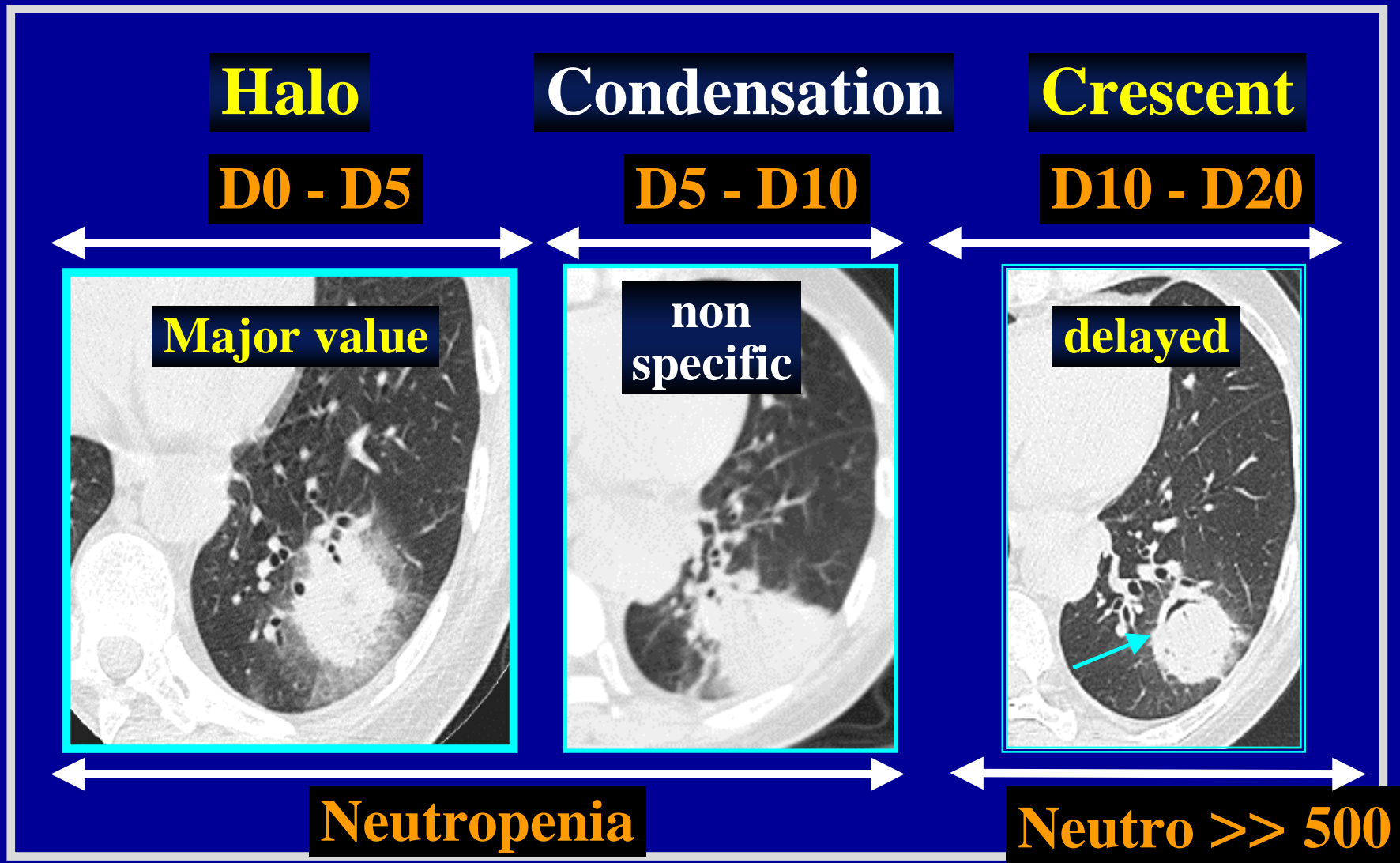
# CLINIQUE

- Poumon (95%)
  - Fièvre
  - douleur thoracique
  - hémoptysie
- Sinus (5%)
  - Sinusite invasive, lyse osseuse
  - Epistaxis unilatérale
- Peau (5%)
- Cérébrale
- Complications:
  - Dissémination
  - Extension locale: hémorragie

# Imagerie thoracique

- TDM thoracique coupes fines:
  - Signe du halo (précoce) +++
  - Croissant gazeux: tardif

# Chest Computed Tomography



Adapted from Caillot et al.



Fig 2. Low specific CT image. A new CT scan was performed 4 days later (day 4). It showed an increase of the left-sided aspergillary mass with a partial loss of peripheral ground glass attenuation.

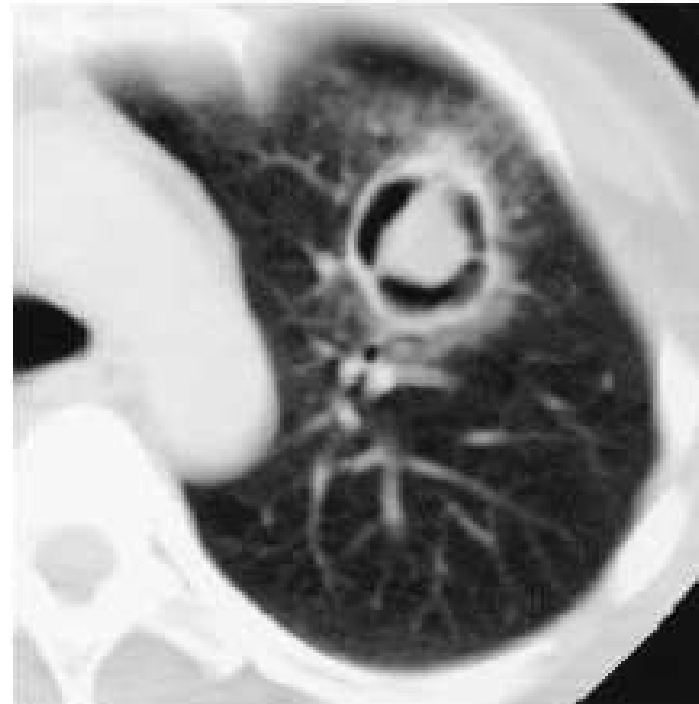


Fig 3. CT air-crescent sign. Marrow recovery occurred on day 7. On day 10, an air-crescent sign appeared on CT scan. A surgical resection confirmed the diagnosis of IPA. Subsequently, the patient received itraconazole for 12 months, and 30 months later, she was well and alive.

Caillot D et al, 1997

# Imagerie cérébrale

- Ischémie cérébrale
- Lésion nodulaire



# MYCOLOGIE

- Détection antigène galactomannane sérique
  - ELISA
  - seuil: 0,5
  - importance cinétique: prélèvement 2-3 X/sem patients à fort risque
- Expectorations
- Fibroscopie bronchique, LBA
- Ponction sous scanner

# Serum Galactomannan detection (ELISA)

## Patients with hematological diseases

<b>Studies</b>	<b>At risk pts</b>	<b>Nb samples</b>	<b>Nb IA</b>	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Specificity (%)</b>
<b>Verweij PE et al. <i>JCM</i> 1995</b>	<b>61</b>	<b>532</b>	<b>10</b>	<b>90</b>	<b>84</b>
<b>Röhrlich P et al. <i>P Inf Dis J</i> 1996</b>	<b>37</b>	<b>209</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>94</b>
<b>Sulahian A et al. <i>EJCMID</i> 1996</b>	<b>215</b>	<b>2 161</b>	<b>25</b>	<b>76</b>	<b>81</b>
<b>Bretagne S et al. <i>J Inf</i> 1997</b>	<b>50</b>	<b>310</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>88</b>
<b>Machetti M et al. <i>BMT</i> 1998</b>	<b>22</b>	<b>364</b>	<b>5</b>	<b>60</b>	<b>82</b>
<b>Maertens J et al. <i>JCM</i> 1999</b>	<b>186</b>	<b>2 172</b>	<b>71</b>	<b>92.6</b>	<b>95.4</b>
<b>Sulahian A et al. <i>Cancer</i> 2001</b>	<b>797</b>	<b>6 209</b>	<b>53</b>	<b>90,6</b>	<b>94</b>
<b>Pinel et al. <i>JCM</i> 2003</b>	<b>807</b>	<b>3327</b>	<b>34</b>	<b>50</b>	<b>99.6</b>

- Diagnostic:

- Facteurs de risque hôte

- Clinique compatible

- Imagerie

- Résultats des prélèvements mycologique

# Activité des Antifongiques sur *Aspergillus* sp.



N = 372	CMI 50%	CMI 90%	% ? 1	
Amphotéricine B	1	1	90,6	
Itraconazole	1	2	83,1	
Caspofungine (CME)	0,03	0,06	98,4	<b>± fongicide</b>
Voriconazole	0,5	1	95,2	<b>fongicide</b>

---

	AmB	VRC	POS
<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.25	0.06
<i>A. flavus</i>	1.0	0.50	0.12
<i>A. terreus</i>	1.0	0.50	0.06
<i>A. niger</i>	0.25	1.0	0.25
<i>A. nidulans</i>	0.50	0.25	0.12

---

# **TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION: VORICONAZOLE: VFEND®**

- Traitement de 1ère ligne de l'AI
- IV au moins 7 jours
  - Dose de charge 6 mg/kg X 2 J1
  - puis 4 mg/kg X 2/j
- PO: prise au moins 1 heure avant les repas
- Forme IV CI chez les insuffisants rénaux
- Métabolisé par cyt p450: interactions médicamenteuses+++
- Dosage du taux résiduel: objectif 1 mg/l

# Voriconazole : *Interactions médicamenteuses*



## *Modification de posologie du VCZ :*

- rifabutine
- phénytoïne

## *Modification de posologie ou surveillance avec VCZ :*

- ciclosporine
- tacrolimus
- oméprazole
- statines
- benzodiazépines
- sulphonylurées
- warfarine
- alcaloïdes pervenche
- anti-protéases (Indi)
- inh non nucléosidiques

## *Contre-indication avec VCZ :*

- astémizole
- phénobarbital
- carbamazépine
- cisapride
- pimozide
- quinidine
- rifampicine
- sirolimus
- terfénadine

**Cytochrome P450**

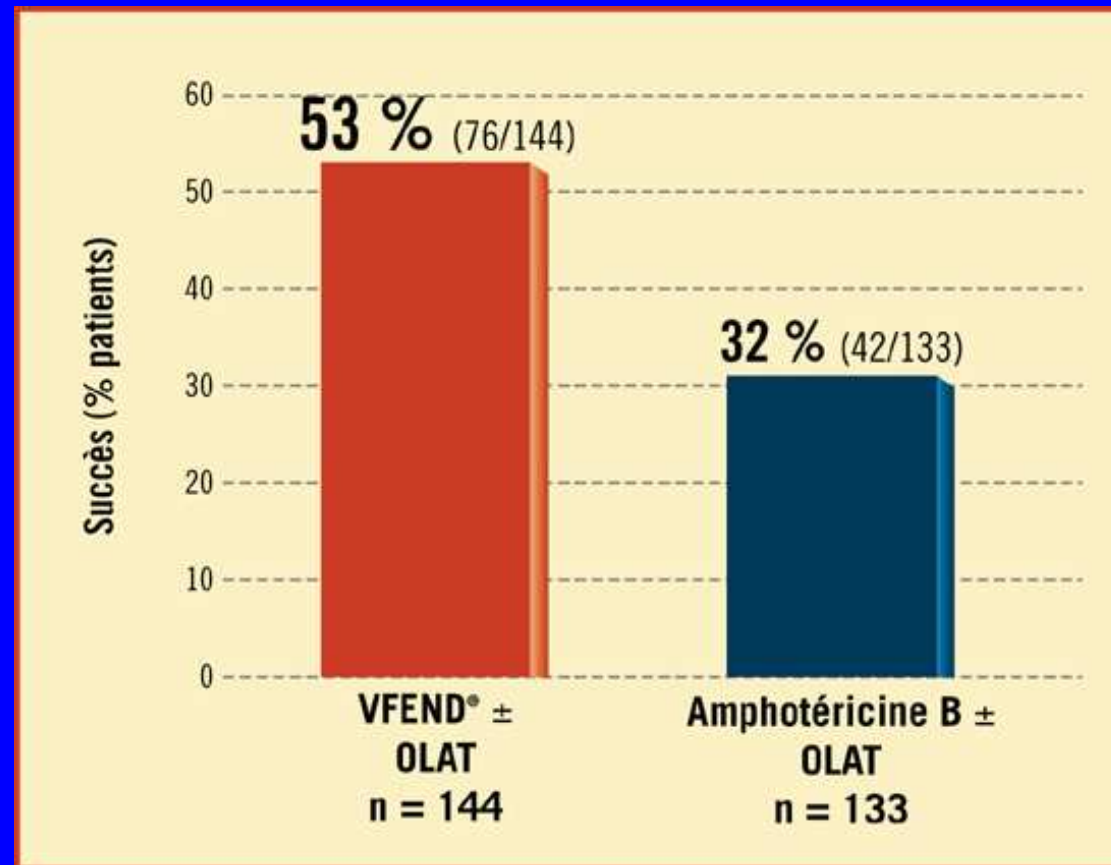
# EFFICACITE DU VORICONAZOLE

- AI prouvée ou probable, 1997-2000
- Voriconazole IV (n=144)
  - 6mg/kg X 2/j J1
  - 4 mg X 2/j J2
- Amphotericine B deoxycholate (n=133) 1-1,5 mg/kg/j
- Réponses à S12

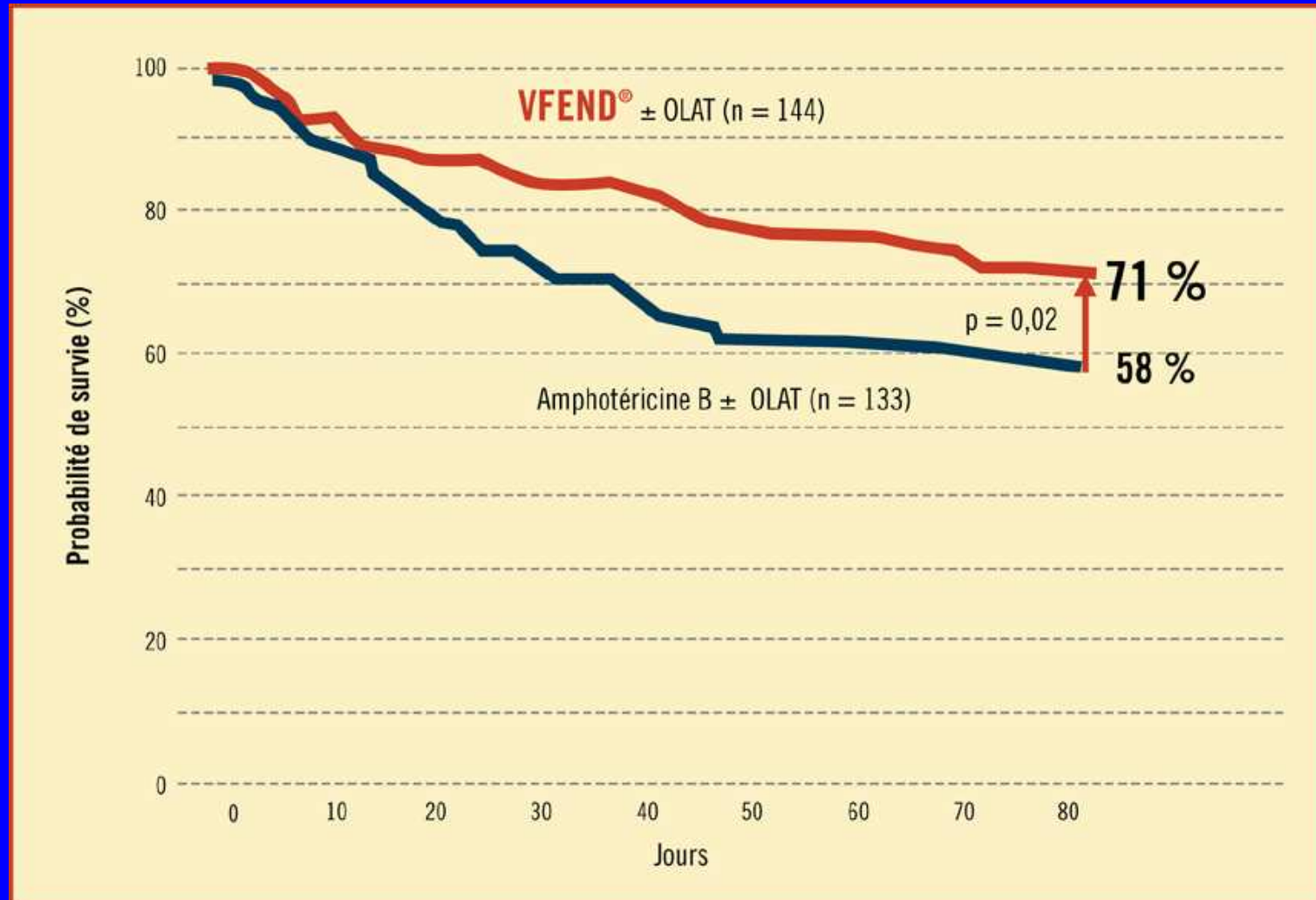
vs.

Herbrecht R, NEJM, 2002

- Taux de succès global\* à la 12<sup>e</sup> semaine (MITT)



# Taux de survie à la 12<sup>e</sup> semaine (MITT)



Différence statistiquement significative entre les 2 traitements (RCP VFEND®)

Herbrecht R et al. *N Engl J Med* 2002.

# TOLERANCE

	Voriconazole	AmphoB
Insuffisance rénale	1%	10%
Hypokaliémie	0%	3%
Troubles hépatiques	4%	2%
Exanthème	8%	3%
Réaction générale	3%	25%
Troubles visuels	45%	4%
Hallucinations, confusion	7%	3%

# **Amphotéricine B liposomale: AmBisome®**

- Assez fortement recommandé
- Posologie: 3 mg/kg/j
- Perfusion d'au moins 1 heure
- Surveillance créatinine, kaliémie

# Etude Ambiloal

- Infections fongiques invasives prouvées ou probables (95% AI)
- AmBisome 10 mg/kg vs 3 mg/kg 2S puis 3 mg/kg
- 10 mg/kg (n=94), réponse=46%
- 3 mg/kg (n=107), réponse= 50% Néphrotoxicité et hypokaliémie plus fréquentes dans le bras 10 mg/kg

Cornely OA, CID 2007

**Table 3. Most commonly reported adverse events related to receipt of the study drug and laboratory abnormalities.**

Event	No. (%) of patients, by liposomal amphotericin B dosage		Difference, % (95% CI)	<i>P</i> <sup>a</sup>
	3 mg/kg per day ( <i>n</i> = 115)	10 mg/kg per day ( <i>n</i> = 111)		
Hypokalemia <sup>b</sup>				
Potassium level, <3.0 mmol/L	18 (16)	32 (30)	-14 (-25 to -3)	.015
Potassium level, <2.5 mmol/L	3 (3)	4 (4)	-1 (-6 to 4)	
Increase in creatinine level <sup>c</sup>	12 (10)	30 (27)	-17 (-27 to -7)	.002
Doubling of creatinine level <sup>b,d</sup>	16 (14)	31 (31)	-17 (-28 to -5)	.005
Abnormal liver function test results <sup>b,e</sup>	18 (16)	16 (14)	1 (-8 to 11)	
Increased bilirubin level <sup>c</sup>	9 (8)	11 (10)	-2 (-9 to 5)	
Increased alkaline phosphatase level <sup>c</sup>	7 (6)	10 (9)	-3 (-10 to 4)	
Increased alanine aminotransferase level <sup>c</sup>	5 (4)	9 (8)	-4 (-10 to 3)	
Increased aspartate aminotransferase level <sup>c</sup>	1 (<1)	5 (5)	-4 (-8 to 1)	
Nausea	11 (10)	14 (13)	-3 (-11 to 5)	
Vomiting	5 (4)	5 (5)	0 (-6 to 5)	
Chills	4 (3)	9 (8)	-5 (-11 to 1)	
Hypersensitivity	1 (<1)	5 (5)	-3 (-7 to 1)	
Dyspnea	3 (3)	4 (4)	-1 (-6 to 4)	
Fever	5 (4)	1 (<1)	3 (-1 to 8)	
Diarrhea	1 (<1)	4 (4)	-3 (-7 to 1)	

# Comparaison 2 études

	Voriconazole Herbrecht et al, NEJM	AmBisome 3 mg/kg AmBiload, Cornely et al, CID
Réponse	53% S12	50% EOT
Survie J14	91%	94%
Survie S12	71%	72%

# TRAITEMENT DE 2ème INTENTION (1)

## CASPOFUNGINE: CANCIDAS®

- Patients:
  - Réfractaires
  - Intolérants | au traitement de 1ère ligne
- Candine
- IV
- J1: 70 mg, puis 50 mg/j
- Bonne tolérance, pas de dosage

## CASPOFUNGINE: AI 2ème ligne

- AI réfractaires (J7), ou intolérance au traitement
- N=83
  - 86% réfractaires (1 seul patient sous voriconazole)
  - 14% intolérants
- Caspo 70 mg J1, 50 mg/j

**Table 5. Distribution of patients with a favorable response to caspofungin therapy, by factors influencing efficacy outcome.**

Factor	No. of patients with favorable response/ total no. of assessable patients (%) <sup>a</sup>
<b>Site of IA<sup>b</sup></b>	
Pulmonary	
Proven	13/34 (38.2)
Probable	19/30 (63.3)
Total	32/64 (50.0)
Extrapulmonary	
Disseminated	3/13 (23.1)
Sinus	1/4 (25.0)
Sinopulmonary	0/1
CNS <sup>c</sup>	1/1 (100.0)
Total	5/19 (26.3)
<b>Underlying condition</b>	
Hematological malignancy <sup>d,e</sup>	25/60 (41.7)
Allogeneic HSCT <sup>e</sup>	3/21 (14.3)
Solid-organ transplantation <sup>f</sup>	4/9 (44.4)
Solid tumor	3/3 (100.0)
Other	5/11 (45.5)
<b>Response to standard antifungal therapy<sup>g</sup></b>	
Refractory	28/71 (39.4)
Intolerant	9/12 (75.0)
<b>Neutrophil count at baseline, cells/<math>\mu</math>L<sup>h</sup></b>	
ANC <500 (neutropenic)	5/19 (26.3)
ANC $\geq$ 500 (nonneutropenic)	32/64 (50.0)
<b>Corticosteroid therapy (prednisone or equivalent) at baseline, mg/day<sup>i</sup></b>	
>20	10/28 (35.7)
$\leq$ 20	27/55 (49.1)

Réponse: 45% EOT

# TRAITEMENT DE 2ème INTENTION (2)

## POSACONAZOLE: NOXAFIL®

- Triazolé, bonne tolérance
- PO uniquement
- Prise pendant un repas (gras)
  - Patients d'hématologie:
    - J1 et J2: 200 mg X 4/j
    - Puis: 400 mg X 2/j
  - Autres: 400 mg X 2/j
  - Pas de modification de posologies chez l'insuffisant rénal ou hépatique
- Dosage:
  - 5 jours
  - Résiduelle: 0,6-1 mg/l

# POSACONAZOLE: AI 2ème ligne

- Aspergilloses probables / prouvées réfractaires (stabilité à J7) ou intolérance au traitement
- Posaconazole 800 mg/j
- Contrôles historiques
- Succès = réponse complète, partielle EOT

*Walsh TJ, CID 2007*

## Évaluation de la réponse en fin de traitement

	Posaconazole (n=107)	Contrôles historiques (n=86)
Réponse	42%	26%
RC	7%	9%
RP	36%	16%

Survie S12: 74% vs 38%

*Walsh TJ, CID 2007*

## REPONSE ET CONCENTRATION DE POSACONAZOLE

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

# COMBINAISONS

- Non recommandé
  - Supériorité aux monothérapies non démontrée
  - Toxicité
  - Coût
- Si utilisé en rattrapage:
  - Caspo + Voriconazole
  - Caspo + AmphoB lipidique

# Aspects médico-économiques



## Coûts des antifongiques

Tarif AP-HP 2004 (en euros)

Molécules			Coût unitaire	Coût journalier (adulte de 70 kg)
AmB	Fungizone <sup>®</sup>	IV 50 mg	4,6	1 mg/kg = 9,2
flucytosine	Ancotil <sup>®</sup>	cp 500 mg IV 2,5 g	0,4 45	100 mg/kg = 5,6 100 mg/kg = 135
fluconazole	Triflucan <sup>®</sup>	gél. 100 mg IV 100 mg	6,15 10,8	400 mg = 24,60 400 mg = 43,2
itraconazole	Sporanox <sup>®</sup>	caps. 100 mg solution	5,8	400 mg = 23,2 400 mg = 23,25
ABLc	Abelcet <sup>®</sup>	IV 100 mg	125	5 mg/kg = 500
ABLp	AmBisome <sup>®</sup>	IV 50 mg	152	3 mg/kg = 608 - 760
voriconazole	Vfend <sup>®</sup>	cp. 200 mg IV 200 mg	42,6 160,3	200 mg/12 h = 85,2 6 mg/kg/12 h = 640 * 4 mg/kg/12 h = 640 *
caspofungine	Cancidas <sup>®</sup>	IV 70 mg 50 mg	618 486	70 mg = 618 50 mg = 486

\* Le calcul du coût est basé sur le nombre de flacons ouverts, le reliquat non administré étant considéré comme non utilisable (6 mg/kg = 420 mg, soit 2 flacons à 200 mg/12 h ; 4 mg/kg = 280 mg, soit 2 flacons à 200 mg/12 h).

# CHIRURGIE

- Lésions proche gros vaisseau
- Hémoptysie due à une lésion aspergillaire
- Localisation extra-pulmonaire en particulier cérébrale
- Exérèse lésion résiduelle avant nouvelle chimiothérapie

# CORRECTIONS FDR

Facteur majeur de la guérison

=

Réduction de l'immunodépression

# ASPERGILLOSES SNC

- Taux de mortalité proche 100%
- Mauvaise pénétration des AF: caspo, posa, ampho B
- Bonne pénétration voriconazole
- Traitement
  - Voriconazole
  - Chirurgie

# ASPERGILLOSES SNC

- 81 patients
  - Aspergillose SNC
  - Traitement par voriconazole
- Réponses = 35%
- Survie = 31%
- Intervention neurochirurgicale augmente survie: OR= 2,1

# PROPHYLAXIE (1)

- LAM ou MDS + neutropénie
- Prophylaxie IFI:
  - Posa 200 mg X 3/j vs
  - Fluco 400 mg/j ou itra

	Posaconazole	Fluconazole
IFI	2%	8%
AI	1%	7%
Décès	16%	22%
Décès IFI	2%	5%
E2 sévères	6%	2%

Cornely, NEJM, 2007

# PROPHYLAXIE (2)

- Allogreffés + GVH
- Prophylaxie IFI:
  - Posa 200 mg X 3/j vs
  - Fluco 400 mg/j

	Posaconazole	Fluconazole
IFI	5%	9%
AI	2%	7%
Décès IFI	1%	5%

Ullman, NEJM, 2007

# TRAITEMENT APERGILLOSE INVASIVE

- Diagnostic et traitement précoce
- Limitation de l'immunodépression
- Traitement de 1ère ligne:
  - voriconazole;
  - sinon amphotéricine B lipidique
- Traitement de 2ème ligne: caspofungine, posaconazole, amphotéricine B liposomale
- Dosages/ Interactions médicamenteuses
- Chirurgie à discuter